



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

ULB

Entwicklung DMSO-kompatibler Alignment-Medien auf Polyisotrillbasis

Hossain, Jhilmil

(2020)

DOI (TUprints): <https://doi.org/10.25534/tuprints-00012858>

Lizenz:



CC-BY-NC-ND 4.0 International - Creative Commons, Namensnennung, nicht kommerziell, keine Bearbeitung

Publikationstyp: Dissertation

Fachbereich: 07 Fachbereich Chemie

Quelle des Originals: <https://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/12858>

Entwicklung DMSO-kompatibler Alignment-Medien auf Polyisonitrilbasis



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

**Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt**

zur Erlangung des Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat)

Dissertation

von Jhilmil Hossain, M.Sc.

aus Frankfurt am Main

Erstgutachter: Prof. Dr. Michael Reggelin

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Christina Thiele

Darmstadt 2020

Tag der Einreichung: 14. September 2020

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 2020

Hossain, Jhilmil:

Entwicklung DMSO-kompatibler Alignment-Medien auf Polyisotrilonbasis

Darmstadt, Technische Universität Darmstadt

Jahr der Veröffentlichung der Dissertation auf TUpriints: 2020

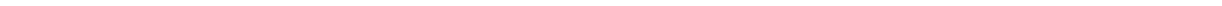
URN: urn:nbn:de:tuda-tupriints-128583

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 2020

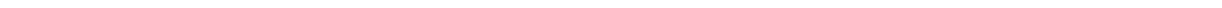
Veröffentlicht unter CC BY-NC-ND 4.0 International

<https://creativecommons.org/licenses/>

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin im Fachbereich Chemie am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit Januar 2016 durchgeführt.



Meiner Familie



Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater PROF. DR. MICHAEL REGGELIN bedanken, der mir die Möglichkeit gab, dieses spannende Themengebiet bearbeiten zu dürfen, und mich dabei stets mit Rat und Tat unterstützte. Ich danke ihm für das in mich gesetzte Vertrauen und für die Freiheiten, die ich während der eigenständigen Forschung und Gestaltung dieser Arbeit genießen durfte.

Ein herzlicher Dank geht an das AVICENNA-Studienwerk für die Unterstützung in den letzten drei Jahren. Neben der finanziellen Förderung erhielt ich den Zugang zum AVICENNA-Netzwerk und durfte dabei viele bemerkenswerte Persönlichkeiten kennenlernen, welche mich in jeglicher Hinsicht bereichert haben.

Den Korrekturlesern DR. SARAH OTTO, DR. MATTHIAS HEMPE und PETER LASER danke ich für ihre Zeit, Mühe und Sorgfalt, sowie für all' ihre wertvollen Ratschläge rund um diese Arbeit.

Für die Durchführung zahlreicher NMR- und IR-Messungen sowie Elementaranalysen danke ich den Mitgliedern der NMR-Abteilung, CHRISTINA SPANHEIMER und KARL RUNZHEIMER, unter der Leitung von PROF. DR. REINHARD MEUSINGER. Des Weiteren geht mein Dank an CHRISTIANE RUDOLPH und GÜL SAHINALP für die Aufnahme der MS-Spektren.

Weiterhin möchte ich mich bei HEIKE HERBERT (AK BIESALSKI) für die Durchführung der GPC-Messungen bedanken.

Auch danke ich PHILIPP CZECHOWSKI für die Durchführung der HPLC- sowie weiterer GPC-Analysen und für seine Hilfestellungen bei computerbezogenen Fragen.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des AK REGGELIN danke ich für diese tolle, unvergessliche Zeit. Die entspannte, freundliche und oft lustige Arbeitsatmosphäre sorgte dafür, dass ich den Alltag, geprägt von Forschung und Lehre, gut überstehen konnte.

Vor allem möchte ich mich bei meiner ehemaligen Betreuerin, ehemaligen Laborkollegin und nun Freundin DR. SARAH OTTO bedanken, die mich während der gesamten Promotion bei allem unterstützt hat. Dank ihr war der Laboralltag in unserem *Ladylab 531* mit unzählig schönen und lustigen Momenten verbunden, auf die ich nur zu gern zurückblicke.

Ein besonderer Dank geht auch an MAX FLECKENSTEIN und PETER LASER, die mich mit ihren einzigartigen Witzen und Comedy-Acts immer zum Lachen gebracht haben.

Bei meinen Freunden innerhalb und außerhalb der Chemie möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich bedanken. Sie hatten immer ein offenes Ohr für mich, sorgten für die nötige Ablenkung und motivierten mich, weiterzumachen.

Meine unendliche Dankbarkeit meiner Familie gegenüber ist kaum in Worte zu fassen. MAA, BABA und RIMJHIM: Danke für einfach alles.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Verzeichnis der Schemata	xiii
Tabellenverzeichnis	xvii
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Einleitung	1
2 Stand der Forschung	3
2.1 Aufklärung der dreidimensionalen Struktur organischer Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie	6
2.1.1 Klassische NMR-Spektroskopie zur Bestimmung der relativen Konfiguration	6
2.1.2 Anisotrope Parameter	8
2.1.2.1 Quadrupolare Kopplung	9
2.1.2.2 Dipolare Kopplung	11
2.1.2.3 Chemische Verschiebungsanisotropie	15
2.1.3 Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturaufklärung	16
2.2 Alignment-Medien	21
2.2.1 Allgemeine Funktionsweise	21
2.2.2 DMSO-kompatible Alignment-Medien	25
2.3 Synthetische helikal-chirale Polymere	34
2.3.1 Klassifizierung	34
2.3.2 Polyisonitrile	36
2.3.2.1 Eigenschaften	36
2.3.2.2 Polyisonitrile als LLC-Alignment-Medien	45
3 Aufgabenstellung	47
4 Ergebnisse	48
4.1 Synthese von DMSO-löslichen, helikal-chiralen Polyisonitrilen	48

4.1.1	Polyalkylisonitrile	50
4.1.2	Polyarylisonitrile	54
4.1.2.1	Säure-/Ester-funktionalisierte Polyarylisonitrile	54
4.1.2.1.1	PIN-L-Val (poly- 80)	58
4.1.2.1.2	PIN-L-Ala (poly- 85)	66
4.1.2.1.3	PIN-L-Asp (poly- 90)	71
4.1.2.1.4	PIN-L-Glu (poly- 95)	77
4.1.2.1.5	PIN-L-Val-L-Asp-(OMe) ₂ (poly- 97)	81
4.1.2.1.6	PIN-L-Glu-(L-Asp-(OMe) ₂) ₂ (poly- 107)	91
4.1.2.2	Hydroxy-funktionalisierte Polyarylisonitrile	97
4.1.2.2.1	PIN-L-Tyr-β-D-Glc (poly- 141) und PIN-L-Ser-β-D-Glc (poly- 142)	97
4.1.2.2.2	PIN-L-Val-β-D-Glc (poly- 143)	110
4.1.2.2.3	PIN-β-D-Glc (poly- 152)	115
4.1.2.2.4	PIN-L-ValOH (poly- 153)	118
4.1.2.2.4.1	Herstellung von Mischphasen (poly- 153 und poly- 49) und Copolymeren (poly- 153-co-49)	123
4.1.2.2.5	PIN-L-Ser-OMe (poly- 155) und PIN-L-Ser (poly- 156)	128
4.1.2.3	Polyarylisonitrile mit aprotischen Seitenketten	134
4.1.2.3.1	PIN-L-Val-PEG ₄₃ (poly- 157) und PIN-L-Val-TEG (poly- 168)	134
4.1.2.3.2	PIN-L-Val-TFE (poly- 173)	140
4.1.2.3.3	PIN-(+)-Camph-SA (poly- 178) und PIN-(+)-Camph-SE (poly- 183)	143
4.2	Einsatz der hergestellten Polyisonitrile als DMSO-kompatible Alignment-Medien	148
4.2.1	PIN-L-Asp (poly- 90)	148
4.2.1.1	LLC-Verhalten	148
4.2.1.2	Isopinocampheol (IPC) als Testanalyt	150
4.2.1.3	Weitere Analyten	159
4.2.2	PIN-L-Ala (poly- 85)	162
4.2.3	PIN-L-Val-β-D-Glc (poly- 143)	165
5	Zusammenfassung und Ausblick	167
5.1	Zusammenfassung	167
5.1.1	Säure-/Ester-funktionalisierte Polyarylisonitrile	169
5.1.2	Hydroxy-funktionalisierte Polyarylisonitrile	170
5.1.3	Aprotische Polyarylisonitrile	170

5.2	Ausblick	171
5.2.1	Einsatz der DMSO-unlöslichen Polyisonitrile als Alignment-Medien	171
5.2.2	Potentielle Polymere mit DMSO-löslichen, helikal-chiralen und flüssigkristallinen Eigenschaften	171
6	Experimenteller Teil	174
6.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	174
6.2	Synthese niedermolekularer Verbindungen	179
6.2.1	Synthese von L- <i>tert</i> -Leucinmethylester 56	179
6.2.2	Synthese von N-Formyl-L- <i>tert</i> -Leucinmethylester 57	179
6.2.3	Synthese von (S)-2-Isonitrilo-3,3-Dimethylbutansäuremethylester 54	180
6.2.4	Synthese von N-Formyl-L-Valinmethylester 64	181
6.2.5	Synthese von (S)-2-Isonitrilo-3-Methylbutansäuremethylester 61	181
6.2.6	Synthese von 4-Formamidobenzoesäure 76	182
6.2.7	Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinmethylester 77	183
6.2.8	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinmethylester 78	184
6.2.9	Synthese von L-Alaninmethylesterammoniumchlorid 82	185
6.2.10	Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Alaninmethylester 83	186
6.2.11	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Alaninmethylester 84	187
6.2.12	Synthese von L-Asparaginsäuredimethylesterammoniumchlorid 87	189
6.2.13	Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester 88	189
6.2.14	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester 89	191
6.2.15	Synthese von L-Glutaminsäuredimethylesterammoniumchlorid 92	193
6.2.16	Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Glutaminsäuredimethylester 93	193
6.2.17	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Glutaminsäuremethylester 94	195
6.2.18	Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valin 101	197
6.2.19	Synthese von N-Boc-L-Valinoyl-N-L-Dimethylaspartat 104	198
6.2.20	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinoyl-N-L-Dimethylaspartat 97	200
6.2.21	Synthese von N-Boc-L-Glutaminsäure-N,N'-L-Dimethylaspartat 109	201
6.2.22	Synthese von N-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Glutaminsäure-N,N'-L-Dimethylaspartat 107	203
6.2.23	Synthese von N-(4-Nitrobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester 125	204
6.2.24	Synthese von N-Fmoc-O ^t Bu-L-Serinmethylester 129	206
6.2.25	Synthese von N-Fmoc-L-Serinmethylester 130	206
6.2.26	Synthese von L-Tyrosinmethylesterammoniumchlorid 119	207

6.2.27	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester 121	208
6.2.28	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 133	209
6.2.29	Synthese von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 139	211
6.2.30	Synthese von L-Serinmethylesterammoniumchlorid 120	213
6.2.31	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Serinmethylester 122	213
6.2.32	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Serinmethylester-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 134	215
6.2.33	Synthese von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Serinmethylester-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 140	217
6.2.34	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinol 146	218
6.2.35	Synthese von <i>N</i> -(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinol-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 147	220
6.2.36	Synthese von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinol-O- β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 144	221
6.2.37	Synthese von 4-Formamidophenol 150	223
6.2.38	Synthese von 4-Formamidophenyloxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6- Tetraacetat 151	224
6.2.39	Synthese von 4-Isonitrilophenyloxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 148 ...	225
6.2.40	Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol 153	226
6.2.41	Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester 49	227
6.2.42	Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester 155	228
6.2.43	Synthese von L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester 167	229
6.2.44	Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintriethylenglycolmonomethyl -etherester 168	230
6.2.45	Synthese von <i>N</i> -Boc-L-Valintrifluorethylester 175	232
6.2.46	Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintrifluorethylester 173	233
6.2.47	Synthese von 4-Isonitriloanilin 180	234
6.2.48	Synthese von 4-Isonitrilophenyl-(+)-Camphersulfonamid 178	235
6.2.49	Synthese von 4-Formamidophenyl-(+)-Camphersulfonat 182	237
6.2.50	Synthese von 4-Isonitrilophenyl-(+)-Camphersulfonat 183	238
6.2.51	Synthese von 4-Formamidobenzoessäuresuccinimidester 100	240
6.2.52	Synthese von 4-Isonitrilobenzoessäuresuccinimidester 105	241
6.2.53	Synthese von 4-Formamidobenzoessäurepentafluorphenylester 165	242
6.2.54	Synthese von 4-Isonitrilobenzoessäurepentafluorphenylester 163	243
6.3	Herstellung von Polyisonitrilen und polymeranologe Umsetzungen	245
6.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Polymerisation von Isonitrilen sowie zu polymeranalogen Entschützungsreaktionen	245

6.3.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Polymerisation von Isonitrilmonomeren mittels Nickelchlorid Hexahydrat (AAV 1).....	245
6.3.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur polymeranalogen Verseifung mittels Lithiumhydroxid (AAV 2)	245
6.3.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur polymeranalogen Entschützung mittels Natriummethanolat (AAV 3)	246
6.3.2	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinmethylester 78 zu PIN-L-ValOMe poly- 78	247
6.3.3	Entschützung von PIN-L-ValOMe poly- 78 zu PIN-L-Val poly- 80	248
6.3.4	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Alaninmethylester 84 und Entschützung zu PIN-L-Ala poly- 85	249
6.3.5	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Asparaginsäuremethylester 89 und Entschützung zu PIN-L-Asp poly- 90	250
6.3.6	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäuremethylester 94 und Entschützung zu PIN-L-Glu poly- 95	251
6.3.7	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinoyl- <i>N</i> -L-Dimethylaspartat 97 zu PIN-L-Val-L-Asp poly- 97	252
6.3.8	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäuremethyl-ester 107 zu PIN-L-Glu-L-Asp ₂ poly- 107	253
6.3.9	Polymerisation von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 139 und Entschützung zu PIN-L-Tyr-β-D-Glucose poly- 141	254
6.3.10	Polymerisation von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Serinmethylester-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 140 und Entschützung zu PIN-L-Ser-β-D-Glucose poly- 142	255
6.3.11	Polymerisation von <i>N</i> -(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinol-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 144 und Entschützung zu PIN-L-Val-β-D-Glucose poly- 143	256
6.3.12	Polymerisation von 4-Isonitrilophenyl-oxo-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat 148 und Entschützung zu PIN-β-D-Glucose poly- 152	257
6.3.13	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol 153 zu PIN-L-ValOH poly- 153	258
6.3.14	Polymerisation von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester 49 zu PIN-L-Val-ODec poly- 49	260
6.3.15	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol 153 und <i>N</i> -4-Iso-nitrilobenzoyl-L-Valin-decylester 49 zu Copolymer poly- 153-co-49	261
6.3.16	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester 155 zu PIN-L-SerOMe poly- 155	263
6.3.17	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester 155 und Entschützung zu PIN-L-Ser poly- 156	264
6.3.18	Polymerisation von 4-Isonitrilobenzoessäurepentafluorphenylester 163 zu PIN-PFP poly- 163	265
6.3.19	Synthese von L-Valin-PEG ₄₃ -esterammoniumtosylat 162	266
6.3.20	Polymeranaloge Umsetzung von PIN-PFP poly- 163 zu PIN-L-Val-PEG poly- 157	267

6.3.21	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintriethylenglycolmono-methyletherester 168 zu PIN-L-Val-TEG poly- 168	268
6.3.22	Polymerisation von <i>N</i> -4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintrifluorethylester 173 zu PIN-L-Val-TFE poly- 173	269
6.3.23	Polymerisation von 4-Isonitrilophenyl-(+)-Camphersulfonamid 178 zu PIN-(+)-Camph-SA poly- 178	270
6.3.24	Polymerisation von 4-Isonitrilophenyloxy-(+)-Camphersulfonat 183 zu PIN-(+)-Camph-SE poly- 183	271
6.4	Aufreinigung der Polymere mittels Dialyse	272
6.5	Präparation der LLC-Proben zur NMR-spektroskopischen Untersuchung	272
7	Literatur	274
8	Anhang	283
8.1	Strukturkoordinaten von (-)-IPC (-)-184	283
8.2	NMR-Daten von IPC 184 unter isotropen und anisotropen Bedingungen	283
8.3	Übersicht: Polymere	285

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1:	Abhängigkeit der skalaren Proton-Proton-Kopplung $^3J_{HH}$ vom Diederwinkel θ für benachbarte Protonen (rot), welche über Kohlenstoffatome (blau) wechselwirken; für die graphische Auftragung der Karplus-Beziehung (Gl.1) wird $A=2$, $B=-1$ und $C=12$ angenommen.	7
Abbildung 2.2:	Darstellung der drei relevantesten NMR-Parameter zur Aufklärung der räumlichen Struktur anhand eines Protonen (rot) und Heteroatome (bunt) enthaltenden Strukturausschnitts. Die jeweilige Wechselwirkung wird mit Doppelpfeilen angedeutet. Abbildung angelehnt an die Literatur. ^[60]	8
Abbildung 2.3:	Schematische Darstellung des Zeeman-Effekts eines 2H -Kerns ($I=1$) im isotropen und im anisotropen Zustand. Aufgrund der Verschiebung der Energieniveaus resultiert die quadrupolare Kopplung $\Delta\nu_Q$ als Aufspaltung des Resonanzsignals im Deuteriumspektrum. Abbildung angelehnt an die Literatur. ^[56]	9
Abbildung 2.4:	Darstellung der dipolaren Kopplung eines Spinpaares IS; A: die beiden möglichen Zustände, wie das äußere B_0 -Feld und das Magnetfeld von Spin S auf das Magnetfeld von Spin I einwirken; B: Aufspaltung des Resonanzsignals um $2 D_{IS}$ unter anisotropen Bedingungen. Abbildung angelehnt an die Literatur. ^[21]	11
Abbildung 2.5:	Darstellung der dipolaren Kopplung eines Spinpaares IS in Abhängigkeit vom Einspannwinkel θ_{IS} zum B_0 -Feld und zum internuklearen Abstand r_{IS}	12
Abbildung 2.6:	Indirekte Extraktion der RDCs ($^1D_{CH}$) aus den jeweiligen CLIP-Spektren bzw. 1H -NMR-Spektren, welche unter isotropen und anisotropen Bedingungen aufgenommen wurden.	14
Abbildung 2.7:	Schematische Darstellung des Quellvorgangs eines vernetzten Polymergels (A) ohne äußere Einflüsse in alle Richtungen (keine Einschränkung der Analytbeweglichkeit im Hohlraum des Polymergels) und (B) mittels Streckung in einem NMR-Röhrchen (Vorzugsrichtung des Analyten im Hohlraum des Polymergels) nach dem SAG-Prinzip.....	22
Abbildung 2.8:	Vereinfachte Darstellung der unterschiedlichen Aggregatzustände mit den entsprechenden Ordnungsgraden: (A) vollständig anisotrop als Kristall mit einer strikten Fern- und Nahordnung, (B) schwach anisotrop als flüssigkristalline Phase: Mesogene besitzen eine schwache Orientierung in Richtung eines Direktors n und (C) isotrope Lösung mit keiner vorhandenen Ordnung.	23
Abbildung 2.9:	Darstellung von Polyvinylacetat poly-1 (A), welches als DMSO-kompatibles SAG-Medium zur NMR-spektroskopischen Untersuchung von Sphaeropsidin A 2 (B) eingesetzt wurde. ^[122]	26
Abbildung 2.10:	Weiteres chirales Polyacrylamidgel poly-6-co-4, dessen Chiralität durch das L-Phenylalanin-enthaltende Comonomer 6 verursacht wird. ^[60, 125]	27
Abbildung 2.11:	Darstellung von Polyacrylnitril poly-7, mit dessen Hilfe die zunächst unbekannten Absolutkonfigurationen (rot markiert) von Bissteroid 8 bestimmt werden konnten. ^[129]	28
Abbildung 2.12:	Darstellung von Polyethylenoxid poly-9 und Polyhydroxyethylmethacrylat poly-10 als DMSO-kompatible SAG-Medien.	29
Abbildung 2.13:	Ausschnitt eines CLIP-Spektrums des Analyten Menthol 11, welches durch Verwendung von PHEMA poly-10 isotrope und anisotrope Kopplungen aufweist. Abbildungen entnommen aus der Literatur. ^[91]	29
Abbildung 2.14:	Darstellung der amphiphilen Verbindungen $C_{12}E_5$ 12 und $C_{12}MPB$ 13 als DMSO-kompatible LLC-Medien.	30
Abbildung 2.15:	Darstellung des Polypeptids poly-14 und des Oligopeptids 15 als DMSO-kompatible LLC-Medien. ^[137-138]	31

Abbildung 2.16:	Schematische Darstellung der Graphenoxid-basierten LLC-Medien: (A) LLC-Phasen aus Graphenoxid-Schichten, welche als diskotische Mesogene fungieren und Analytmoleküle in einer Vorzugsrichtung orientieren (roter Pfeil) und (B) modifiziertes Graphenoxid GO-g-TFEMA, auf dessen Oberfläche Polymerbürsten basierend auf Methacrylat 16 via <i>grafting-onto</i> -Polymerisation angebracht wurden. Abbildungen angelehnt an Literatur. ^[119-120]	32
Abbildung 2.17:	Darstellung des Cellulose-basierten LLC-Mediums CNC-g-AA 17 , auf dessen mit Schwefelsäure behandelte Oberfläche Polymerbürsten aus Acrylsäure (orange) via <i>grafting-onto</i> -Polymerisation angebracht wurden. ^[133]	32
Abbildung 2.18:	Darstellung des amphiphilen Oligopeptids OPA 18 . ^[134]	33
Abbildung 2.19:	Vertreter für unterschiedliche helikal-chirale Polymerklassen, welche in Anlehnung an YASHIMA zwischen der statischen und dynamischen Helix eingeordnet wurden. Abbildung angelehnt an die Literatur. ^[168]	35
Abbildung 2.20:	Vereinfachte Darstellung des intramolekularen Wasserstoffbrückennetzwerkes in Polyisonitrilen, welches über Amidbindungen (blau) gebildet wird, sowie ausgewählte Beispiele für Aminosäure-enthaltende Polyisocyanopeptide, welche von NOLTE et al. entwickelt wurden. ^[177, 187-189]	38
Abbildung 2.21:	Darstellung des Amidgruppe enthaltenden Polyisonitrils poly- 31 und des Estergruppe enthaltenden Polyisonitrils poly- 32 . ^[178-180]	39
Abbildung 2.22:	Darstellung von poly- 33 , welches intramolekulare π - π -Stapelwechselwirkungen über die Perylen-Einheiten (rot) der Monomerseitenkette ausbildet, die einen großen Beitrag zur helikalen Stabilität leisten. Abbildung entnommen aus der Literatur. ^[190]	39
Abbildung 2.23:	Ausgewählte Beispiele für Katalysatoren, die zur Polymerisation von Isonitrilen eingesetzt werden. ^[162, 191-197]	42
Abbildung 2.24:	Bisher veröffentlichte LLC-Medien auf Polyisonitrilbasis. ^[111-113, 211-212]	46
Abbildung 3.1:	Anforderungen an das Polyisonitril für einen erfolgreichen Einsatz als DMSO-kompatibles, flüssigkristallines Alignment-Medium.	47
Abbildung 4.1:	Vorstellung der zu synthetisierenden Grundstrukturen poly- 51 und poly- 52 zur Herstellung DMSO-kompatibler, helikal-chiraler Polyisonitrile.	48
Abbildung 4.2:	Das potentielle Nebenprodukt 79 als mögliche Ursache der nicht erfolgten Polymerisation von Isonitril 78 mittels Komplex 46	60
Abbildung 4.3:	GPC-Chromatogramm von PIN-L-Val-OMe poly- 78	61
Abbildung 4.4:	CD- und UV/Vis-Spektrum des nicht <i>annealten</i> Polymers poly- 78 in THF.	61
Abbildung 4.5:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Valin-Polymer poly- 80 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von (A) 150°C und (B) 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	64
Abbildung 4.6:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Ala-Polymer poly- 85 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	68
Abbildung 4.7:	Ausschnitt des ² H-NMR-Spektrums, welches von nicht <i>annealtem</i> poly- 85 in DMSO-d ₆ (30%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #1.	69
Abbildung 4.8:	Mögliche Aufspaltungsmuster des Deuteriumsignals von DMSO-d ₆ in Abhängigkeit der vorliegenden Umgebung: (A) in isotroper, achiraler Lösung, (B) in einem achiralen Alignment-Medium und (C) in einem chiralen Alignment-Medium. ^[132, 226-227]	70

Abbildung 4.9:	Dialyse einer wässrigen Polymerlösung. Die Polymerlösung wird in den Dialyseschlauch gegeben und von beiden Seiten mit einer Klemme abgedichtet.....	74
Abbildung 4.10:	Ausschnitt des GPC-Chromatogramms von PIN-L-Asp poly- 90	74
Abbildung 4.11:	(A) Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von gefällttem Asparaginsäure-Polymer poly- 90 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. (B) Vergleich der CD-Spektren von poly- 90 , welches über Fällung sowie über Dialyse isoliert wurde. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	75
Abbildung 4.12:	Ausschnitte der ² H-NMR-Spektren, welche bei unterschiedlichen Polymerkonzentrationen von über Fällung isoliertem poly- 90 in DMSO-d ₆ (500 MHz, 300 K) aufgenommen wurden. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #2-4.....	76
Abbildung 4.13:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Glu-Polymer poly- 95 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	79
Abbildung 4.14:	Ausschnitt des ² H-NMR-Spektrums, welches von poly- 95 in DMSO-d ₆ (23%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #5.....	80
Abbildung 4.15:	¹ H-NMR-Spektren des eingesetzten Formamidgemischs aus 102 und <i>epi</i> - 102 (A) und des erhaltenen Produktgemischs aus 97 und <i>epi</i> - 97 (B). Die Signalnummern in Spektrum (A) sind mit den Indices c für <i>cis</i> -Rotamer und t für <i>trans</i> -Rotamer versehen. Es wurden nur für die Diskussion relevante Signale mit Nummern versehen. Die Spektren wurden in DMSO-d ₆ (500 MHz, 300 K) gemessen.....	84
Abbildung 4.16:	HPLC-Chromatogramme des Formamids FA-Val 101 (A), der Monomervorstufe FA-Val-Asp 102 (B) und des Isonitrils IN-Val-Asp 97 (C). Für die HPLC-Messungen (A) und (C) wurde die Säule Chiralpak IC, für die HPLC-Messung (B) die Säule Chiralcel ODH verwendet.	85
Abbildung 4.17:	¹ H-NMR-Spektrum sowie vollständige Signalzuordnung des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Amids 104 . Das Spektrum wurde in DMSO-d ₆ (500 MHz, 300 K) gemessen.	87
Abbildung 4.18:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Val-L-Asp-Polymer poly- 97 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	90
Abbildung 4.19:	¹ H-NMR-Spektrum sowie vollständige Signalzuordnung des L-Glutaminsäure- und L-Asparagin-säure-basierten Amids 107 . Das Spektrum wurde in DMSO-d ₆ (500 MHz, 300 K) gemessen.	93
Abbildung 4.20:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Glu-L-Asp ₂ -Polymer poly- 107 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	94
Abbildung 4.21:	Darstellung der zu synthetisierenden Aminosäure- und Glucose-basierten Polymere poly- 112 und poly- 113 zur Herstellung DMSO-kompatibler, helikal-chiraler Polyisonitrile inspiriert durch das literaturbekannte Glycopolymer poly- 111 von HASEGAWA et al. ^[236]	98
Abbildung 4.22:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Tyr-β-D-Glc-Polymer poly- 141 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von (A) 100°C und (B) 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	107
Abbildung 4.23:	Ausschnitt des ² H-NMR-Spektrums, welches von poly- 141 in DMSO-d ₆ (25%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #6.....	108

Abbildung 4.24:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Ser-Glc-Polymer poly- 142 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	110
Abbildung 4.25:	Ausschnitt des GPC-Chromatogramms von L-Valinol- und Glucose-basiertem Polyisonitril poly- 143 (links) sowie überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 143 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden (rechts). Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.	114
Abbildung 4.26:	Ausschnitt des ² H-NMR-Spektrums, welches von poly- 143 in DMSO-d ₆ (28%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #7.....	114
Abbildung 4.27:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 152 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	117
Abbildung 4.28:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 153 (links), welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt. Gegenüberstellung der Valin-basierten Polyisonitrile poly- 153 , poly- 143 und poly- 80 (rechts).	121
Abbildung 4.29:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 153 ₈₀ -co- 49 ₂₀ , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	126
Abbildung 4.30:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 155 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	130
Abbildung 4.31:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 156 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	131
Abbildung 4.32:	Darstellung der CD- und UV/Vis-Spektren (links) sowie Drehwerte (rechts) von poly- 157 . Die CD-Messung wurde bei 20°C in DMSO durchgeführt.....	138
Abbildung 4.33:	Darstellung des zu synthetisierenden Trifluoracetyl-funktionalisierten Polymers poly- 170 in Anlehnung an das im AK REGGELIN entwickelte Polyisonitril poly- 169 von OTTO. ^[209]	141
Abbildung 4.34:	Darstellung des zu synthetisierenden Trifluorethylester-funktionalisierten Monomers 170 als Alternative zum Trifluoracetat-basierten Isonitril 173	142
Abbildung 4.35:	Darstellung des zu synthetisierenden Camphersulfonamid-basierten Polyisonitrils poly- 178 (rechts) in Anlehnung an das von DENG entwickelte Polyisonitril poly- 177 (links). ^[261]	143
Abbildung 4.36:	Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly- 178 , welche während des <i>Annealing</i> -Vorgangs bei einer <i>Annealing</i> -Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.....	145
Abbildung 4.37:	Einsatz der Polyisonitrile PIN-L-Asp poly- 90 , PIN-L-Ala poly- 85 und PIN-L-Asp-β-D-Glc poly- 143 als DMSO-kompatible LLC-Alignment-Medien.....	148
Abbildung 4.38:	Darstellung eines eindimensionalen (oben) und eines ortsabhängigen (image-) ² H-NMR-Spektrums (unten), welche von einer LLC-phase aus dialysiertem PIN-L-Asp poly- 90 und DMSO-d ₆ (24.2% w/w, 300 K, JH-198, Exp.-Nr. 52 und 53) aufgenommen wurden. Als interner Lock-Standard wurde Benzol-d ₆ verwendet. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #8.	149
Abbildung 4.39:	Herstellung einer hochkonzentrierten, LLC-Phase enthaltenden NMR-Probe, bestehend aus PIN-L-Asp poly- 90 , DMSO-d ₆ und Analyt.....	150

Abbildung 4.40:	Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC 184 (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (blau, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	151
Abbildung 4.41:	Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare der beiden Enantiomere von IPC 184 : (+)-IPC (rot, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (blau, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Die Differenzbeträge der jeweiligen Kopplungen von (+)-IPC und (-)-IPC sind an der oberen Skala angegeben. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	152
Abbildung 4.42:	Korrelation der experimentell bestimmten Kopplungen D_{exp} und der zurückgerechneten D_{calc} für IPC 184 : (+)-IPC (links, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (rechts, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	152
Abbildung 4.43:	Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC 184 (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 20.0% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 84.6$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.6$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 136) und (-)-IPC (blau, 20.0% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 83.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 130) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #13 und #18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	153
Abbildung 4.44:	Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare von (+)-IPC in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp bei unterschiedlichen Konzentrationen: 31.7% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82), 30.4% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 157.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 100.2$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 94), 27.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 131.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 87.8$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 106), 23.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 106.9$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 75.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 118) und 20.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 84.6$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.6$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 136). Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9-13, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	154
Abbildung 4.45:	Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare von (-)-IPC in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp bei unterschiedlichen Konzentrationen: 31.7% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88), 30.4% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 155.4$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 99.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 100), 27.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 129.7$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 87.2$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 112), 23.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 104.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 75.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 124) und 20.0% w/w ($\Delta\nu_{Q,A} = 83.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 130). Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #14-18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	154
Abbildung 4.46:	Graphische Auftragung der GCB-Werte gegen die untersuchten Probenkonzentrationen (A) und vereinfachte zweidimensionale Darstellung der Enantiodifferenzierung (B) anhand des β -Winkels zwischen den xx-/yy-/zz-Achsen des Alignment-Tensors von (+)-IPC und von (-)-IPC in Abhängigkeit der Konzentration. Die tatsächlichen Winkel zwischen den Vektoren desselben Enantiomers wurden hierbei nicht berücksichtigt.	155
Abbildung 4.47:	Vergleich der beiden Polymerchargen, (JH-198 und JH-253) von PIN-L-Asp poly- 90 anhand der entsprechenden CD-Spektren (links) und Drehwerte (rechts). Alle Messungen erfolgten in DMSO.	158

Abbildung 4.48:	Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von Campher 185 (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (+)-Campher in isotroper Lösung (schwarz), (+)-Campher (rot, 30.4% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 175.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 119.7$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 36) und (-)-Campher (blau, 30.3% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 178.0$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 121.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 42) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #23 und #24.	159
Abbildung 4.49:	Darstellung der untersuchten Verbindungen 186 , 187 und 188	160
Abbildung 4.50:	Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von Cilengitide 188 (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: in isotroper Lösung (schwarz) und mit TFA (11 Äq. bzgl. Analyt) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp (grün, 26.2% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 99.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 56.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 154). Details zur Probe in Tabelle 6.1 #25.	161
Abbildung 4.51:	Darstellung eines eindimensionalen (oben) und eines ortsabhängigen (image-) ² H-NMR-Spektrums (unten), welche von einer LLC-phase aus PIN-L-Ala poly- 85 und DMSO-d ₆ (rechts: visueller Eindruck der LLC-Phasen-enthaltenden NMR-Probe) (15.1% w/w, 300 K, JH-297, Exp.-Nr. 27 und 28) aufgenommen wurden. Als interner Lock-Standard wurde Benzol-d ₆ verwendet. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #6.	163
Abbildung 4.52:	Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC 184 (DMSO-d ₆ , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 24.9% w/w, JH-329, Exp.-Nr. 12) und (-)-IPC (blau, 24.9% w/w, JH-329, Exp.-Nr. 18) in einer LLC-Phase von PIN-L-Val-β-D-Glc. Die Protonenspurten einiger Kopplungen sind exemplarisch dargestellt. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #27 und #28.	165
Abbildung 5.1:	Darstellung aller im Rahmen dieser Dissertation erstmals hergestellten Polyarylonitrile. Lediglich poly- 152 war vor Beginn der Arbeiten bekannt. ^[236] ...	168
Abbildung 5.2:	Darstellung des im Rahmen dieser Dissertation entwickelten L-Asp-Polymers poly- 90 , welches als DMSO-kompatibles LLC-Alignment-Medium erfolgreich eingesetzt werden konnte.	169
Abbildung 5.3:	Potentiell aliphatisches Polyisonitril poly- 189 in Anlehnung an das Camphersulfonamid-basierte Polyacetylen poly- 177 . ^[261]	172
Abbildung 8.1:	Übersicht der neuen, hergestellten Polyisonitrile sowie weiterer für diese Arbeit relevanten Polymere.	285

Verzeichnis der Schemata

Schema 2.1:	Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturanalyse ohne Berücksichtigung der Distanzgeometrie: Berechnung des Alignment-Tensors A mittels SVD-Analyse der experimentellen RDCs und des Strukturvorschlags; Ermittlung der rückgerechneten RDCs aus Tensor A ; Korrelation der experimentellen und theoretischen RDCs.....	18
Schema 2.2:	Strukturausschnitt des DMSO-kompatiblen PH-Gels poly- 3-co-4 , welches aus den Acrylaten AMPS 3 und DMAA 4 hergestellt wird. ^[92]	26
Schema 2.3:	Modifikation des PH-Gels zum chiralen Polyacrylamid poly- 5-co-4 durch Verwendung des L-Phenyglycinderivats 5 als Comonomer. ^[124]	27
Schema 2.4:	Polymerisation von Isonitrilmonomeren 23 zum entsprechenden Polyisonitril poly- 23 . Aufgrund der abstoßenden <i>N-N</i> -repulsiven Wechselwirkungen (blau) und der sterisch anspruchsvollen Reste (rot) wird eine helikale Konformation begünstigt.....	37
Schema 2.5:	Ni(II)-vermittelte Polymerisation von Isonitrilen via <i>merry-go-round</i> -Mechanismus. ^[175]	41
Schema 2.6:	Ni(II)-vermittelte Polymerisation von L-Alanin-basiertem Isonitril 31 unter unterschiedlichen Bedingungen, bei der beide Helixgängigkeiten bevorzugt gebildet werden können. ^[178]	43
Schema 2.7:	Darstellung des <i>memory</i> -Effektes anhand des Knäuel-artigen Polyisonitrils <i>k</i> -poly- 47-Na , welches durch Zugabe des chiralen Amins 48 eine helikale Konformation (<i>h</i> -poly- 47-Na) erhält. Die helikale Vorzugsrichtung bleibt auch nach Entfernen von Amin 48 erhalten. Abbildung reproduziert nach Literatur. ^[208]	44
Schema 4.1:	Retrosynthetische Betrachtung der möglichen Synthese von Polyalkylisonitril poly- 53	50
Schema 4.2:	Dreistufige Synthese des literaturbekannten L-Leucin-Monomers 54 . ^[215]	51
Schema 4.3:	Polymerisationsversuch des L-Leucin-Monomers 54 zu Polyisonitril poly- 54	51
Schema 4.4:	(A) Synthese des Nickelkatalysators 42 und (B) Polymerisationsversuche von Isonitril 54 und <i>tert</i> -Butylisonitril 60 durch Verwendung des aus (A) hergestellten Nickelkomplexes 42	52
Schema 4.5:	Zweistufige Synthese des literaturbekannten Valin-Monomers 61 ausgehend von Methylester 62 . ^[215, 218-219]	53
Schema 4.6:	Polymerisation von L-Valin-Monomer 61 mittels NiCl ₂ ·6 H ₂ O 40	53
Schema 4.7:	Retrosynthetische Betrachtung des Polyarylisonitrils poly- 65 auf mögliche Isonitrilmonomere 65 , 66 und 67	55
Schema 4.8:	Retrosynthetische Darstellung des Aminosäure-basierten Isonitrilmonomers 67	56
Schema 4.9:	Zwei mögliche Syntheserouten zur Herstellung von Isonitril 75 im Vergleich. ^[179, 209-211]	57
Schema 4.10:	Synthese von 4-Formamidobenzoesäure 76 ausgehend von 4-Aminobenzoesäure 68 . ^[223]	58
Schema 4.11:	Zweistufige Synthese des L-Valin-Monomers 78 ausgehend von L-Valinmethylester 62 und Formamid 76	59
Schema 4.12:	Ansätze zur Polymerisation von L-Valin-Monomer 78 unter unterschiedlichen Bedingungen.	59
Schema 4.13:	Polymeranaloge Verseifung von poly- 78 zu L-Valin-Polymer poly- 80	62
Schema 4.14:	Dreistufige Synthese des L-Alanin-basierten Monomers 84	66

Schema 4.15:	Polymerisation von L-Alanin-Monomer 84 und anschließende Verseifung zu poly- 85	67
Schema 4.16:	Veresterung von L-Asparaginsäure 86 mittels Thionylchlorid zu Dimethylester 87 . ^[228]	71
Schema 4.17:	Synthese des L-Asparaginsäure-basierten Monomers 89 über eine zweistufige Sequenz und über eine <i>one-pot</i> -Variante.....	72
Schema 4.18:	Polymerisation von L-Asparaginsäure-Monomer 89 und anschließende Verseifung zu poly- 90	72
Schema 4.19:	Synthese des L-Glutaminsäure-Monomers 94 über eine zwei und eine einstufige (<i>one-pot</i> -Variante) Synthesesequenz ausgehend von L-Glutaminsäure 91	77
Schema 4.20:	Polymerisation von L-Glutaminsäure-Monomer 94 und anschließende Verseifung zu poly- 95	78
Schema 4.21:	Struktur des Peptid-basierten Polyisonitrils poly- 96 basierend auf L-Valin und L-Asparaginsäure.	81
Schema 4.22:	Retrosynthetische Analyse von Isonitril 97 basierend auf den bereits hergestellten Verbindungen 76 und 87 sowie auf Aminosäure L-Valin 98	82
Schema 4.23:	Zweistufige Synthese der Verbindung 101 ausgehend von 4-Formamidobenzoessäure 76 über den HOSu-Aktivester 100	82
Schema 4.24:	Synthese der Valin und L-Asparaginsäure enthaltenden Isonitrile 97 und <i>epi</i> - 97 ausgehend von Formamid 101 über die Monomervorstufen 102 und <i>epi</i> - 102	83
Schema 4.25:	Synthese des literaturbekannten, L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Amids 104 ausgehend von Boc-L-Valin 103 . ^[235]	87
Schema 4.26:	Dehydratisierung des HOSu-Aktivesters 100 zu Isonitril 105 . ^[209]	88
Schema 4.27:	Synthese des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers 97 über die <i>one-pot</i> -Reaktion des Aktivesters 105 mit dem chiralen Baustein 104	88
Schema 4.28:	Polymerisation des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers 97	89
Schema 4.29:	Struktur des peptidischen Polyisonitrils poly- 107 basierend auf L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure.....	92
Schema 4.30:	Synthese des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Amids 109 ausgehend von Boc-L- Glutaminsäure 108	92
Schema 4.31:	Synthese des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers 107 ausgehend von Aktivester 105 und dem chiralen Baustein 109	93
Schema 4.32:	Polymerisation des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers 107 zu poly- 107	94
Schema 4.33:	Retrosynthetische Zerlegung des Polymers poly- 112 bzw. poly- 113 auf Isonitril 114 bzw. 115	98
Schema 4.34:	Retrosynthetische Rückführung der Monomere 114 bzw. 115 auf das bereits hergestellte Formamid 76 , die Aminosäure L-Tyrosin 116 bzw. L-Serin 117 sowie auf α -D-Glucose-Pentaacetat 118 . Das anomere Zentrum des Zuckers ist mit einem blauen Stern markiert.	99
Schema 4.35:	Zweistufige Synthese des Formamids 121 bzw. 122 ausgehend von Aminosäure L-Tyrosin 116 bzw. L-Serin 117	100
Schema 4.36:	Versuche zur Kupplung von Formamid 121 bzw. 122 mit der peracetylierten α -D-Glucose 118	101
Schema 4.37:	Synthese der Nitroverbindung 125 aus dem bereits hergestellten L-Tyrosinmethylester 119 und dem <i>p</i> -Nitrobenzoylchlorid 126	102

Schema 4.38:	Versuch zur Kupplung von Nitroverbindung 125 mit der peracetylierten α -D-Glucose 118	102
Schema 4.39:	Zweistufige Synthese der literaturbekannten Verbindung 130 aus <i>N</i> -Fmoc-O- <i>t</i> Bu-L-Serin 128 sowie Versuch zur Kupplung von 130 mit der peracetylierten α -D-Glucose 118	103
Schema 4.40:	Kupplung von Formamid 121 bzw. 122 mit der peracetylierten β -D-Glucose 132 zu Addukt 133 bzw. 131	104
Schema 4.41:	Gegenüberstellung möglicher Mechanismen zur BF ₃ -vermittelten Kupplung von D-Glucose Pentaacetaten mit einem beliebigen Alkohol ROH. ^[239, 244-247]	105
Schema 4.42:	Dehydratisierung des Formamids 133 bzw. 134 zum gewünschten Isonitril 139 bzw. 140	106
Schema 4.43:	Polymerisation des L-Tyrosin- und β -D-Glucose enthaltenden Isonitrils 139 und anschließende Entschützung zu poly- 141	106
Schema 4.44:	Polymerisation des L-Serin- und β -D-Glucose enthaltenden Isonitrils 140 und anschließende Entschützung zu poly- 142	109
Schema 4.45:	Geplante Herstellung des Valin- und Glucose-basierten Polyisonitrils poly- 143 sowie retrosynthetische Darstellung des entsprechenden Monomer 144 auf den bereits hergestellten Aktivester 100 , den Aminoalkohol L-Valinol 145 sowie auf β -D-Glucose-Pentaacetat 132	111
Schema 4.46:	Synthese des L-Valinol-enthaltenden Formamids 146 ausgehend von HOSu-Aktivester 100 und L-Valinol 145	112
Schema 4.47:	Zweistufige Synthese des Isonitrilmonomers 144 ausgehend von Formamid 146 und β -D-Glucose-Pentaacetat 132 über das Kupplungsprodukt 147	112
Schema 4.48:	Polymerisation des L-Valinol- und β -D-Glucose enthaltenden Isonitrils 144 und anschließende Entschützung zu poly- 143	113
Schema 4.49:	Dreistufige Synthese des literaturbekannten Zucker-basierten Isonitrils 148 ausgehend von <i>p</i> -Aminophenol 149 und der peracetylierten β -D-Glucose 132	115
Schema 4.50:	Polymerisation des β -D-Glucose enthaltenden Isonitrils 148 und anschließende Entschützung zu poly- 152	116
Schema 4.51:	Darstellung des herzustellenden Polyisonitrils poly- 153 , welches an das L-Valinol-basierte Formamid 146 angelehnt wurde. Im Vergleich die beiden strukturell verwandten Verbindungen 101 und poly- 80 , welche sich nicht in Wasser lösen.....	119
Schema 4.52:	Retrosynthetische Rückführung des L-Valinol-Polymers poly- 153 auf das ungeschützte Isonitril 153	119
Schema 4.53:	Synthese des L-Valinol-Monomers 153 ausgehend von L-Valinol 145 und dem bereits hergestellten Aktivester 105	120
Schema 4.54:	Polymerisation des L-Valinol-Monomers 153 zu poly- 153	120
Schema 4.55:	Synthese des Decyl-basierten L-Valin-Monomers 49 aus Decylester 154 und HOSu-Aktivester 105 sowie anschließende Polymerisation zu poly- 49	124
Schema 4.56:	Copolymerisation des L-Valinol-Monomers 153 mit dem literaturbekannten Monomer 49	125
Schema 4.57:	Darstellung des zu synthetisierenden L-Serin-basierten Polymers poly- 155 in Anlehnung an L-Valinol-Polymer poly- 153	128
Schema 4.58:	Synthese des L-Serin-Monomers 155 aus den zuvor hergestellten Methylester 120 und HOSu-Aktivester 105	129
Schema 4.59:	Polymerisation des L-Serin-Monomers 155 zu poly- 155	129
Schema 4.60:	Polymerisation von L-Serin-Monomer 155 und anschließende Verseifung zu poly- 156	131

Schema 4.61:	Zwei Routen zur Herstellung von poly- 157	134
Schema 4.62:	Versuch zur EDC·HCl- und HOBT-vermittelten Veresterung von Formamid 101 mit MeO-PEG ₄₃ 160 zu Ester 161	135
Schema 4.63:	Synthese des PEGylierten L-Valin-Bausteins 162 über eine FISCHER-Veresterung.....	135
Schema 4.64:	Zweistufige Synthese des PFP-Monomers 163 aus dem bereits hergestellten Formamid 76 und Pentafluorphenol 163 sowie die Ni-katalysierte Polymerisation zu poly- 163 . ^[258]	136
Schema 4.65:	Polymeranaloge Umsetzung des aktivierten PFP-Polymers poly- 163 zum gewünschten PEGylierten Valin-enhaltenden Polyisonitril poly- 157 (links) sowie Darstellung der dazugehörigen ¹⁹ F-NMR-Spektren (rechts).....	137
Schema 4.66:	Zweistufige Synthese des TEG-Monomers 168 ausgehend von L-Valin 98 , MeO-TEG 166 und dem bereits hergestellten Aktivester 105	139
Schema 4.67:	Polymerisation des L-Val-TEG-Monomers 168 zu poly- 168	140
Schema 4.68:	Versuch zur Herstellung des Esters 172 aus dem bereits hergestellten Formamid 146 und Trifluoressigsäureanhydrid 171	141
Schema 4.69:	Synthese des Isonitrils 173 ausgehend von Boc-L-Valin 103 , Trifluorethanol 174 und dem bereits hergestellten Aktivester 105	142
Schema 4.70:	Polymerisation des Trifluorethyl-funktionalisierten Isonitrils 173 zu poly- 173	143
Schema 4.71:	Zweistufige Synthese des Camphersulfonamid-basierten Monomers 178 ausgehend von <i>p</i> -Phenylendiamin 179 und (+)-Camphersulfonylchlorid 181 über die literaturbekannte Stufe 4-Isonitriloanilin 180 . ^[262]	144
Schema 4.72:	Polymerisation des (+)-Campher-SA-Monomers 178 zu poly- 178	144
Schema 4.73:	Zweistufige Synthese des Camphersulfonsäureester-basierten Monomers 183 ausgehend von (+)-Camphersulfonylchlorid 181 und vom bereits hergestellten 4-Formamidophenol 150	146
Schema 4.74:	Polymerisation des (+)-Campher-SE-Monomers 183 zu poly- 183	146
Schema 5.1:	Potentielle Polyisonitrile mit einer Oxazolidinon-Einheit poly- 190 , poly-L,L- 191 und poly-L,D- 191	173
Schema 5.2:	Potentielle Polyisonitrile mit einer Pyrrolidon-Einheit poly- 194 und poly- 196	173

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1:	Zusammenstellung aller bisher hergestellten Polyarylonitrile und einige ihrer Eigenschaften.....	96
Tabelle 4.2:	Zusammenstellung aller bisher hergestellten Hydroxy-funktionalisierten Polyarylonitrile und einige ihrer Eigenschaften.....	133
Tabelle 4.3:	Zusammenstellung aller bisher hergestellten aprotischen Polyarylonitrile und einige ihrer Eigenschaften.	147
Tabelle 4.4:	Gegenüberstellung aller erhaltenen GCB-Werte für die unterschiedlichen Probenkonzentrationen aus dem Vergleich der Alignment-Tensoren, welche für (+)-IPC und (-)-IPC in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp (JH-198) und DMSO-d ₆ mittels ConArch ⁺ berechnet wurden. Die Werte der heterochiralen Vergleiche identischer Konzentrationen sind grün hinterlegt. Die Werte der homochiralen Vergleiche am Beispiel der 31.7%igen Probe sind für (+)-IPC pink und für (-)-IPC blau hinterlegt. Jeder Wert wurde den angegebenen NMR-Experiment-Nummern zugeordnet. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9-18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	156
Tabelle 4.5:	Gegenüberstellung der erhaltenen GCB-Werte für die Probenkonzentrationen von 31.7% und 23.0% sowie für die erste (JH-198) und zweite Polymercharge (JH-253) aus dem Vergleich der Alignment-Tensoren, welche für (+)-IPC und (-)-IPC in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp und DMSO-d ₆ mittels ConArch ⁺ berechnet wurden. Die Werte der homochiralen Vergleiche derselben Konzentration sind für (+)-IPC pink und für (-)-IPC blau hinterlegt. Jeder Wert wurde den angegebenen NMR-Experiment-Nummern zugeordnet. Details zu den Proben in Tabelle 6.1, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.	158
Tabelle 6.1:	Zusammensetzung der DMSO-haltigen LLC-Proben.....	273
Tabelle 8.1:	Strukturkoordinaten von (-)-IPC (-)- 184	283
Tabelle 8.2:	Zuordnung der chemischen Verschiebung δ und der C-H-Kopplungen $^1J_{CH}$ von (-)-IPC (-)- 184 in DMSO-d ₆ unter isotropen Bedingungen.....	283
Tabelle 8.3:	Gegenüberstellung aller Kopplungen von IPC 184 in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp poly- 90 und DMSO-d ₆ (300K) sowie aller Gütekriterien.....	284

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AFM	Rasterkraftmikroskopie (engl. <i>atomic force microscopy</i>)
aq.	wässrig (engl. <i>aqueous</i>)
Äq.	Äquivalente
AS	Aminosäure
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
CLIP	(CLIP/CLAP)-HSQC, engl. (<i>clean inphase/clean-antiphase</i>)- <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
CSA	chemische Verschiebungsanisotropie (engl. <i>chemical shift anisotropy</i>)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichte-Funktional-Theorie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i>)
EA	Elementaranalyse
EDC	<i>N</i> -Ethyl- <i>N'</i> -(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Ethylacetat
EI-MS	engl. <i>electron ionization mass spectrometry</i>
ESI-MS	engl. <i>electron spray ionization mass spectrometry</i>
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GCB	engl. <i>generalized cosine β</i>
GO	Graphenoxid
GPC	Gelpermeationschromatographie
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
HRMS	engl. <i>high resolution mass spectrometry</i>
IPC	Isopinocampheol

KCC	engl. <i>kinetically controlled conformation</i>
LLC	engl. <i>lyotropic liquid crystalline</i>
MD	engl. <i>molecular dynamics</i>
MeOH	Methanol
M _n	zahlenmittleres Molekulargewicht
MS	Massenspektrometrie
M _w	gewichtsmittleres Molekulargewicht
NMM	N-Methylmorpholin
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (engl. <i>nuclear Overhauser enhancement</i>)
ORD	Optische Rotationsdispersion
PDI	Polydispersitätsindex
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglycol
PFP	Pentafluorphenol
PIN	Polyisonitril
PMMA	Polymethylmethacrylat
PS	Polystyrol
<i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
RDC	dipolare Restkopplung (engl. <i>residual dipolar coupling</i>)
R _f	Retentionsfaktor
RQC	quadrupolare Restkopplung (engl. <i>residual quadrupolar coupling</i>)
RT	Raumtemperatur
SA	Sulfonsäureamid
SAG	engl. <i>strain-induced alignment in a gel</i>
SE	Sulfonsäureester
Smp.	Schmelzpunkt
SVD	Singulärwertzerlegung (engl. <i>singular value decomposition</i>)
TCC	engl. <i>thermodynamically controlled conformation</i>
TEG	Triethylenglycol
<i>tert</i> -Bu / ^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFE	Trifluorethanol
TFEMA	Trifluorethylmethacrylat
THF	Tetrahydrofuran

1 Einleitung

Über tausende Jahre hinweg besaß und besitzt die Natur bis heute noch den höchsten Stellenwert im Leben der Menschen. Während Ressourcen aus der Natur vor allem zur Erfüllung menschlicher Grundbedürfnisse wie Nahrung und Wohnraum genutzt wurden, diente sie auch als Quelle für Medikamente zur Behandlung unzähliger Krankheiten. Erste Aufzeichnungen aus den Jahren 2900-1500 v. Chr. zeigten, dass insbesondere pflanzliche Extrakte und Erzeugnisse heilende Eigenschaften besitzen.^[1-2] So wurden unterschiedlichste Öle wie z.B. Zedern- und Süßholzöl aus Pflanzen gewonnen, die bis heute noch in der Naturheilkunde zur Behandlung von Erkältungen, Infektionskrankheiten und Entzündungen eingesetzt werden.^[1-3]

Auch wenn das damalige Wissen über Naturstoffe hauptsächlich auf ihre Wirkung beschränkt war, konnte dadurch ein wesentliches Fundament für die moderne Medizin und Pharmaforschung gelegt werden, weswegen Naturstoffe in der heutigen Zeit immer noch von hoher Relevanz sind. Dies wird bei Betrachtung aller neu zugelassenen Wirkstoffe der letzten 30-40 Jahre deutlich, von denen im Durchschnitt etwa 60% entweder auf Naturstoffen basieren oder strukturell von diesen abgeleitet sind.^[4-6] Vor allem im Bereich der Tumorthapeutika stellen reine Naturstoffe und ihre Derivate die Hauptressource dar und sind daher in der aktuellen Krebsforschung nicht mehr wegzudenken.^[5, 7-8]

Was die Klasse der Naturstoffe so einzigartig macht, ist die erstaunliche Vielfalt an chemischen Verbindungen und ihre strukturelle Komplexität. Dadurch gelingt es der Natur, hoch komplexe biologische Prozesse stattfinden zu lassen, die zum Teil bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt bzw. verstanden sind. Obwohl Naturstoffe aufgrund ihrer einzigartigen pharmakologischen und biologischen Eigenschaften immer attraktiver für die Wirkstoffforschung und Pharmaindustrie werden, spiegelt sich die große Bandbreite an bioaktiven Naturstoffen nicht in der Menge der Medikamente wider.^[9-10] Dies kann auf zwei grundlegende Herausforderungen zurückgeführt werden, die sich bereits in der Anfangsphase der Entwicklung eines neuen Medikaments stellen. Dies ist zum einen die Isolierung der Naturstoffe und zum anderen die strukturelle Aufklärung bzw. Identifizierung.^[6]

So müssen natürliche Rohstoffe, die bioaktive Substanzen enthalten, über aufwendige Extraktionsvorgänge und diverse Aufarbeitungsschritte verarbeitet werden.^[11-12] Dabei werden die gewünschten Produkte meist jedoch nur als Substanzgemische erhalten. Im einfachsten Fall kann dann der reine Naturstoff über weitere Aufreinigungsschritte wie HPLC und/oder Kristallisation isoliert werden.^[13] Bei einer ausreichenden Substanzmenge wird mit der Charakterisierung des Naturstoffs fortgefahren. Allerdings werden bei neu isolierten Naturstoffen meist geringe Ausbeuten von Milli- und Mikrogramm bis zu wenigen Gramm

gewonnen, weswegen die Analytikmethoden mit viel Bedacht ausgewählt werden müssen.^[10, 14-15] Sind nur geringfügige Mengen des zu untersuchenden Naturstoffs vorhanden, spielen Aspekte wie die Wahl des Lösungsmittels für Untersuchungen, die in Lösung durchgeführt werden, oder die Reisolierung des Naturstoffs nach der zerstörungsfreien Analyse eine große Rolle.^[14]

Die Konstitution eines Naturstoffs wird routinemäßig über das Zusammenspiel mehrerer Analytikmethoden wie Massenspektrometrie (MS), Infrarot-Spektroskopie (IR) und Kernresonanz-Spektroskopie (NMR, engl. *nuclear magnetic resonance*) bestimmt.^[16] Für die biologische Aktivität eines Naturstoffs ist jedoch die dreidimensionale Struktur von besonderer Bedeutung.^[17] Das Vorhandensein von mehreren stereogenen Elementen kann zu einer komplexen räumlichen Anordnung der Substituenten führen.^[17] Ist die Bestimmung der relativen Konfiguration auch heute noch eine formidable Herausforderung, gilt dies für die Ermittlung der Absolutkonfiguration umso mehr.

Eine wichtige Methode zur Strukturaufklärung von Naturstoffen stellt die NMR-Spektroskopie im Allgemeinen und Varianten unter Verwendung sogenannter Alignment-Medien bzw. Orientierungsmedien im Speziellen dar, mit deren Hilfe zusätzliche NMR-Parameter zugänglich gemacht werden können.^[18-23] Derartige anisotrope NMR-Observablen können Abstands- und Winkelinformationen einer Verbindung enthalten und so Aufschluss über die dreidimensionale Struktur geben.

Obwohl mittlerweile eine Vielzahl an Alignment-Medien für diverse organische Lösungsmittel bekannt sind, gibt es nur wenige Orientierungsmedien, die mit DMSO als Lösungsmittel kompatibel sind. Dies wäre wünschenswert, da Naturstoffe häufig aufgrund ihres polaren Charakters in DMSO löslich sind. Zudem liegen oft geringe Substanzmengen vor, was die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels durch Löslichkeitstests erschwert bzw. verhindert und daher den Einsatz von DMSO-kompatiblen Alignment-Medien wünschenswert sogar notwendig macht.

Die vorliegende Dissertation widmet sich somit der Entwicklung solcher DMSO-kompatibler Alignment-Medien, wobei diese auf dem Strukturmotiv helikal-chiraler Polymere basieren sollten.

2 Stand der Forschung

Die vollständige Charakterisierung von Naturstoffen kann bis heute noch nicht so ohne Weiteres erfolgen, da die Bestimmung der räumlichen Struktur eine große Herausforderung darstellt, für die es keine universell einsetzbare Strategie bzw. Methode gibt. Hierzu soll zunächst eine grobe Auswahl an Analytikmethoden vorgestellt werden, mit deren Hilfe Aussagen über die Relativ- und Absolutkonfiguration getroffen werden können:

- anomale Röntgendiffraktion bzw. -dispersion (XRD)
 - im kristallinen Zustand^[24]
 - im gelösten Zustand mittels poröser Metallkomplex-Gerüste^[25]
- Breitband-Mikrowellenspektroskopie^[26-27]
- Circular dichroismus-Spektroskopie (CD)^[28-31]
 - *electronic circular dichroism* (ECD)^[32-33]
 - *vibrational circular dichroism* (VCD)^[32]
- Optische Rotationsdispersion (ORD)^[34-35]
- *Raman optical activity*^[36-37]
- (klassische) NMR-Spektroskopie in Lösung^[38-39]
 - *chiral solvating agents* (CSA)^[38, 40-41]
 - *chiral derivatizing agents* (CDA)^[40-42]
 - Metallkomplexe^[38]
 - Alignment-Medien^[18, 43]

Allen voran gehört die anomale Röntgendiffraktion zu den wenigen Methoden, welche die gesamte räumliche Struktur samt Absolutkonfiguration einer Verbindung ohne zusätzliche Hilfsmittel charakterisieren kann.^[24, 44] Allerdings setzt es voraus, dass der zu untersuchende Naturstoff kristallisiert werden kann und wenn möglich, Schweratome für eine stärkere Resonanzstreuung besitzt, weshalb diese Methode nicht universell einsetzbar ist.^[45] Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Absolutkonfiguration stellt die massenspektrometrische Methode über das *Coulomb Explosion Imaging* (CEI) dar, bei der die zeit- und orts aufgelöste Detektion ionisierter Atomkerne Aufschluss über die dreidimensionale Struktur eines Moleküls geben kann.^[46-49]

Neben den absoluten Methoden gibt es eine deutlich größere Anzahl an relativen Methoden, welche die Untersuchung des Analyten in Lösung ermöglichen. Eine große Klasse bilden die

chiroptischen Methoden. Diese beruhen auf dem Prinzip der Wechselwirkung zwischen Licht und einem chiralen bzw. optisch aktiven Molekül.^[29] Vereinfacht kann das Prinzip auf folgende Art und Weise dargestellt werden. Abhängig von der Polarisierungsart kommt es entweder zu einer unterschiedlichen Absorption des polarisierten Lichts (z.B. CD-Spektroskopie^[28]) oder zur Drehung der Polarisationssebene in eine bestimmte Richtung (z.B. ORD^[35]). So werden Enantiomere trotz ihrer nahezu identischen physikalisch-chemischen Eigenschaften unterschieden, was sich beispielsweise in einem Vorzeichenwechsel des Drehwertes oder des Kurvenverlaufs eines CD-Spektrums äußert. Allerdings reichen derartige Methoden per se nicht aus, um die erhaltenen Daten der absoluten Konfiguration zuzuordnen. Häufig werden zum Abgleich Referenzdaten von verwandten Strukturen bzw. Strukturfragmenten benötigt. Eine große Rolle spielen auch quantenmechanische und -chemische Modelle bzw. Rechnungen, die die Methoden zusätzlich unterstützen und ohne die es kaum möglich ist, Strukturvorschläge zu validieren.^[29]

Die wichtigste und insbesondere vielfältigste Methode in der organischen Chemie stellt die NMR-Spektroskopie in Lösung dar. Nach Bestimmung der Summenformel einer unbekannten Verbindung liefert die NMR-Spektroskopie die meisten Informationen über einzelne Struktursegmente und ihre Konnektivität, wodurch die Konstitution des gesamten Moleküls ermittelt werden kann. Neben den eindimensionalen NMR-Experimenten unterschiedlicher Kerne wie ^1H und ^{13}C führten vor allem die erst in den 1980er Jahren entwickelten zweidimensionalen Experimente wie COSY (engl. *correlation spectroscopy*), HSQC (engl. *heteronuclear single quantum coherence*) und HMBC (engl. *heteronuclear multiple bond correlation*), sowie weitere Pulssequenzen zu einer erheblichen Verbesserung der Strukturaufklärung. Hierfür werden die klassischen NMR-Parameter, die chemische Verschiebung δ und die skalare Kopplung J , sowie unterschiedliche Korrelationen der Kerne genutzt.^[16, 38-39] Diese sind von besonderer Bedeutung, da sie Auskunft über die chemische Umgebung jedes einzelnen Kerns geben können. Beispielsweise können mithilfe des NOE-Effekts (engl. *nuclear Overhauser enhancement*) räumlich benachbarte Kerne (bei ^1H bis ca. 4.5 Å) identifiziert werden.^[50-51] In Kombination mit Vergleichsdaten, Vorkenntnissen und quantenmechanischen Berechnungen konnte mit den bisher genannten NMR-basierten Strategien ein Großteil der chemischen Strukturen von Naturstoffen erfolgreich aufgeklärt werden.^[52] Allerdings reichen diese Verfahren nicht aus, um Enantiomere zu unterscheiden. Aufgrund dessen wurden für NMR-spektroskopische Analysen diverse Hilfsmittel entwickelt, die eine Unterscheidbarkeit ermöglichen. Dabei beruhen alle Methoden auf folgendem Prinzip: Ein Analyt mit unbekannter Absolutkonfiguration wird mithilfe von beiden Verbindungen eines

Enantiomerenpaars bekannter Konfiguration zu einem Diastereomerenpaar umgewandelt. Umgekehrt können bei Vorliegen beider Enantiomere, deren Absolutkonfiguration nicht bekannt ist, diese mit nur einem chiralen Agenz ebenso zu einem Diastereomerenpaar überführt werden. Das Prinzip dieser Strategie besteht darin, das Problem der Bestimmung einer Absolutkonfiguration in ein solches der Bestimmung einer Relativkonfiguration zu reduzieren. Durch Veränderung der chiralen Umgebung eines Moleküls, hier die Umwandlung von einem Enantiomer zu einem Diastereomer, wird eine sichtbare Veränderung in der chemischen Verschiebung induziert.^[38, 42] Erreicht wird dies auch, indem der Analyt mit chiralen Cosolvenzien (CSA) versetzt oder als Ligand in Metallkomplexen eingesetzt wird. Da diese Hilfsmittel auf nicht kovalenten Wechselwirkungen basieren, kann die untersuchte Verbindung in der Regel zurückgewonnen werden.^[40] Im Gegensatz dazu stellt die chirale Derivatisierung (CDA) mit z.B. chiralen Alkoholen oder Aminen eine invasive Methode dar, bei welcher der Analyt kovalent an das Derivatisierungs-reagenz gebunden und daher für die Untersuchung verbraucht wird.^[41]

Eine neuere Klasse von Auxiliaren, die in der NMR-Spektroskopie eingesetzt werden, bilden sogenannte Alignment-Medien bzw. Orientierungsmedien.^[18-23] Auch diese können, wenn sie nicht racemisch vorliegen, in der Lage sein, differenzielle Wechselwirkungen mit Enantiomeren einzugehen, und somit eine Unterscheidung mittels NMR-Spektroskopie ermöglichen. Die Funktion eines Alignment-Mediums besteht hierbei jedoch hauptsächlich darin, Analytmoleküle in Lösung partiell zu orientieren. Dabei soll eine schwache Ausrichtung der Moleküle im Magnetfeld bewirkt werden, sodass zwar eine freie Translation aber eine eingeschränkte Rotation gegeben ist. Es tritt eine Richtungsabhängigkeit in der Bewegung und in der Umgebung des Analyten auf, welche als Anisotropie bezeichnet wird. Dies hat zur Folge haben, dass nun NMR-Parameter beobachtbar werden, die in isotroper Lösung ausgemittelt werden. Dazu gehören die residuale chemische Verschiebungsanisotropie (RCSA, engl. *residual chemical shift anisotropy*), die quadrupolare Restkopplung (RQC, engl. *residual quadrupolar coupling*) und die dipolare Restkopplung (RDC, engl. *residual dipolar coupling*). Im Allgemeinen enthält die dipolare Kopplung Winkel- und Abstandsinformationen, welche unter Zuhilfenahme eines Strukturmodells aus z.B. quantenmechanischen Berechnungen zur Strukturaufklärung genutzt werden können.^[22-23, 53] Auf diese Weise konnte die dreidimensionale Struktur einiger Naturstoffe aufgeklärt werden, was auf das große Potential dieser Methodik hindeutet. Um sie als Standardmethode zur Konfigurationsbestimmung etablieren zu können, besteht die Notwendigkeit der Weiterentwicklung. Dies betrifft insbesondere die Alignment-Medien, da die Aussagekraft der experimentellen RDC-Daten stark von den Eigenschaften des gewählten Alignment-Mediums abhängt.^[54]

Da die NMR-Spektroskopie bei der Strukturaufklärung organischer Verbindungen die Methode der Wahl ist, wenn es um eine leichte Anwendbarkeit und einen hohen Informationsgewinn bezüglich der räumlichen Struktur geht, wird im folgenden Kapitel (2.1) auf diese näher eingegangen. Hierbei wird das Hauptaugenmerk auf die NMR-Parameter gelegt, welche zur Strukturaufklärung herangezogen werden.

2.1 Aufklärung der dreidimensionalen Struktur organischer Verbindungen mittels NMR-Spektroskopie

2.1.1 Klassische NMR-Spektroskopie zur Bestimmung der relativen Konfiguration

Ist die Rede von klassischer (Routine-) NMR-Spektroskopie, geht es dabei um NMR-spektroskopische Untersuchungen von (kleinen) organischen Verbindungen ohne weitere Zusätze in isotroper Lösung. Unter diesen Bedingungen können isotrope NMR-Parameter wie die chemische Verschiebung, die skalare Kopplung und der NOE-Effekt beobachtet werden. Bei der Bestimmung der dreidimensionalen Struktur eines Analyten sind dabei die beiden zuletzt genannten Größen von enormer Bedeutung, da sie Aussagen über Konnektivität und relative räumliche Nähe geben.

Um die relative Konfiguration bestimmen zu können, sind Distanz- und Winkelinformationen unverzichtbar. Mithilfe von homonuklearen NOE-Experimenten können Distanzen zwischen Protonen ermittelt werden. Dabei basiert der NOE-Effekt auf der Wechselwirkung zweier Kernspins, welche sich in räumlicher Nähe befinden.^[55] Die daraus resultierende dipolare Relaxation wird durch den Raum induziert, wodurch die Notwendigkeit einer direkten chemischen Bindung der betrachteten Kerne nicht gegeben ist. Allerdings dürfen die Kerne nicht zu weit auseinander liegen, da der NOE-Effekt mit dem Abstand r^{-6} korreliert.^[55-56] Aufgrund dessen können Kern-Kern-Distanzen von maximal 4-5 Å ermittelt werden, was auch gleichzeitig die größte Einschränkung dieser Methodik darstellt. Zudem hängt die Ermittlung der durch den NOE gewonnenen Distanzinformation von der Molekülgröße und -form, der Flexibilität der Verbindung, der Temperatur, sowie von der Viskosität des verwendeten Lösungsmittels ab. Dadurch kann die Interpretation der erhaltenen Daten erschwert werden.^[55, 57]

Neben den einzelnen intramolekularen Distanzen sind Winkelinformationen maßgeblich, um die relative Konfiguration einer Verbindung bestimmen zu können. Diese sind in der skalaren

Kopplung enthalten, welche entlang kovalenter Bindungen vermittelt wird (Abbildung 2.1). Dabei wird meistens die Kopplung benachbarter Protonen betrachtet, da diese leicht aus einem ^1H -Spektrum oder ^1H , ^1H -Korrelationsexperimente (COSY und Varianten) extrahiert werden können. Im Falle von vicinalen Protonen kann mithilfe der KARPLUS-Gleichung (Gl. 1) ein mathematischer Zusammenhang zwischen der 3J -Kopplung und des Diederwinkels θ formuliert werden.^[58-59]

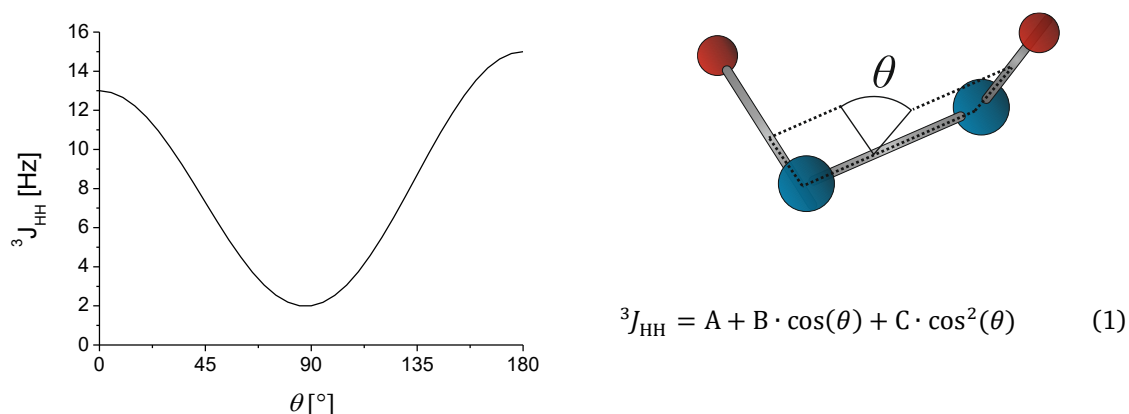


Abbildung 2.1: Abhängigkeit der skalaren Proton-Proton-Kopplung $^3J_{\text{HH}}$ vom Diederwinkel θ für benachbarte Protonen (rot), welche über Kohlenstoffatome (blau) wechselwirken; für die graphische Auftragung der Karplus-Beziehung (Gl.1) wird $A=2$, $B=-1$ und $C=12$ angenommen.

Hierbei sind die Konstanten A, B und C empirische Parameter, die für unterschiedliche Struktursegmente und -klassen unterschiedliche Werte annehmen können. Eine Anwendung der KARPLUS-Beziehung ist daher nur dann sinnvoll, wenn das zu untersuchende Molekül Ähnlichkeiten zu bereits bekannten Strukturen aufweist und eine erneute Parametrisierung nicht notwendig ist.

Mithilfe der skalaren Kopplung und des NOE-Effekts ist es auch in einzelnen Fällen möglich, einfachere kleine Moleküle und ihre räumlichen Strukturen vollständig zu charakterisieren. Wird der zu betrachtende Analyt jedoch komplexer und größer, liefern die genannten Parameter meist nur lokale Informationen, welche die Gesamtheit einer Struktur nicht umfassen können und somit die Möglichkeiten der NMR-Spektroskopie zur Strukturaufklärung einschränken. Im Gegensatz zu den isotropen Größen können jedoch unter anisotropen Bedingungen globale Parameter wie z.B. die dipolare Kopplung herangezogen werden (Abbildung 2.2).

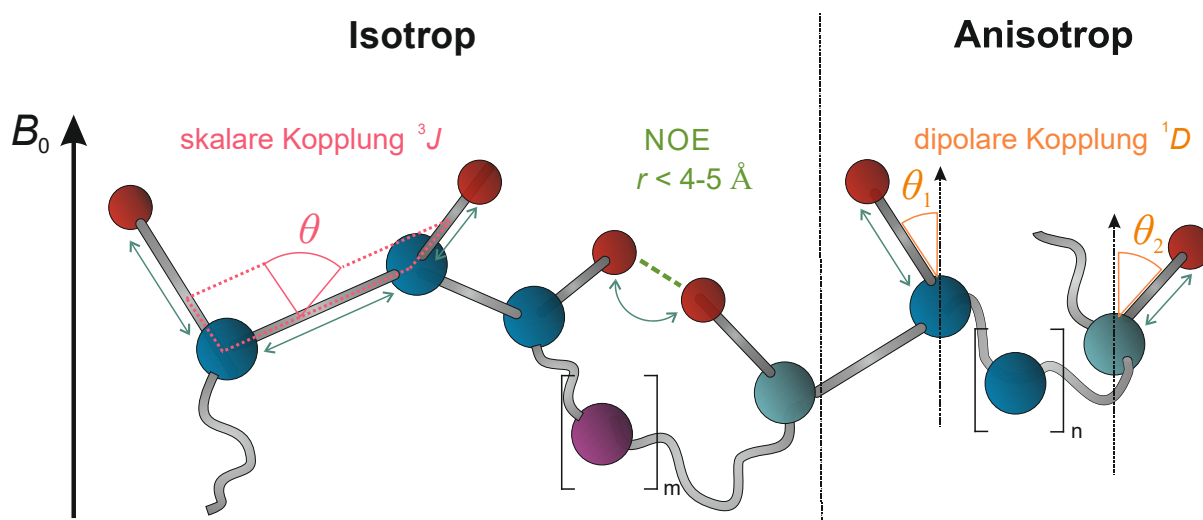


Abbildung 2.2: Darstellung der drei relevantesten NMR-Parameter zur Aufklärung der räumlichen Struktur anhand eines Protonen (rot) und Heteroatome (bunt) enthaltenden Strukturausschnitts. Die jeweilige Wechselwirkung wird mit Doppelpfeilen angedeutet. Abbildung angelehnt an die Literatur.^[60]

Die dipolare (Rest-) Kopplung sowie weitere anisotrope NMR-Observablen finden immer häufiger Anwendung bei der Bestimmung der relativen Konfiguration, weshalb diese im nächsten Kapitel vorgestellt werden. Im Anschluss wird auf die Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturanalyse bzw. bei der Interpretation der RDC-Daten eingegangen, welche für diese Arbeit relevant ist.

2.1.2 Anisotrope Parameter

Neben den bereits erwähnten isotropen Parametern existieren noch weitere NMR-Parameter, die sich jedoch nur dann bemerkbar machen, wenn deren Richtungsabhängigkeit bezogen auf ein externes Magnetfeld nicht ausgemittelt wird. Bei der „klassischen“ NMR-Spektroskopie werden isotrope Lösungen untersucht. Das bedeutet, dass die darin enthaltenden Analyten sich uneingeschränkt bewegen können und jede Molekülposition gleich wahrscheinlich ist. Dies hat zur Folge, dass die anisotropen Parameter sich zu Null mitteln und somit nicht detektiert werden können. Im Gegensatz dazu können diese in Festkörpern, die eine feste Nah- und Fernordnung besitzen, mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie gemessen und zur Strukturaufklärung herangezogen werden.

Im Folgenden werden die anisotropen Parameter, mit dessen Hilfe die räumliche Struktur einer Verbindung aufgeklärt werden kann, näher erläutert.

2.1.2.1 Quadrupolare Kopplung

Atomkerne mit einem Spin $I > \frac{1}{2}$ werden als Quadrupole bezeichnet, welche aus zwei gleichen, entgegengesetzt liegenden Dipolen bestehen. Um den Kern nimmt die Elektronenwolke eine ellipsoide Form an. Da die Ladungsverteilung nicht (punkt-) symmetrisch ist, wie es bei Spin- $\frac{1}{2}$ -Kernen wie ^1H der Fall ist, entsteht bei Quadrupolen (z.B. ^2H) ein elektrisches Quadrupolmoment. Dieses wechselwirkt mit einem den Kern umgebenden, elektrischen Feldgradienten (EFG), welcher beispielsweise von der elektronischen Umgebung benachbarter Kerne beeinflusst wird.^[56]

Wie bereits angedeutet, zählt die quadrupolare Kopplung zu den anisotropen Observablen. So kann sie nicht beobachtet werden, wenn der betrachtete Quadrupol eine isotrope Umgebung erfährt und der elektrische Feldgradient aufgrund der uneingeschränkten Molekülbeweglichkeit im zeitlichen Mittel aufgehoben wird. Erst durch Einschränkung dieser Freiheitsgrade, indem manche Orientierungen wahrscheinlicher als andere sind, kann die quadrupolare Kopplung (QC) detektiert werden.

Dass die Anisotropie einen Einfluss auf die Quadrupole und ihre Wechselwirkungen besitzt, wird in den entsprechenden NMR-Spektren der Quadrupole aufgrund des ZEEMAN-Effektes^[61] bemerkbar. Da die quadrupolare Wechselwirkungen von Deuteriumkernen relevant für diese Arbeit sind, wird der ZEEMAN-Effekt für einen ^2H -Kern ($I=1$) wie folgt beschrieben (Abbildung 2.3).^[56]

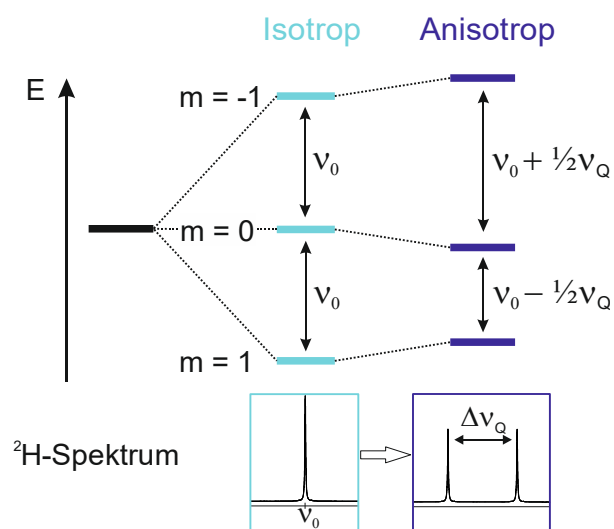


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Zeeman-Effekts eines ^2H -Kerns ($I=1$) im isotropen und im anisotropen Zustand. Aufgrund der Verschiebung der Energieniveaus resultiert die quadrupolare Kopplung $\Delta\nu_Q$ als Aufspaltung des Resonanzsignals im Deuteriumspektrum. Abbildung angelehnt an die Literatur.^[56]

Wird ein Deuteriumkern einem externen Magnetfeld ausgesetzt, spaltet sich die magnetische Energie in die sogenannten ZEEMAN-Niveaus für die möglichen Quantenzahlen $m=1, 0, -1$ auf. Aufgrund der Auswahlregel sind nur zwei Übergänge, nämlich der von $-1 \rightarrow 0$ und der von $0 \rightarrow 1$, erlaubt. Die Energieniveaus der betrachteten Zustände verhalten sich äquidistant zueinander, sodass die Übergänge mit der gleichen Energie bzw. bei der gleichen Larmorfrequenz ν_0 erfolgen. Unter isotropen Bedingungen resultiert im entsprechenden ^2H -Spektrum für beide Übergänge jeweils ein Signal, welche aufgrund der gleichen Resonanzfrequenz überlappen und dadurch ein Singulett ergeben. Herrscht um den Deuteriumkern ein anisotropes Umfeld, so kommt es zur bereits erwähnten quadrupolaren Wechselwirkung, die einen Einfluss auf die Energieniveaus aller Quantenzustände ausübt. Diese werden derart verschoben, dass die beiden Übergänge nicht mehr energetisch entartet sind. Während der eine Übergang energetisch günstiger ist als im isotropen Fall, muss für den anderen Übergang mehr Energie als vorher aufgetrieben werden. Im Deuteriumspektrum äußert sich dies durch das Erscheinen eines Dubletts statt des vorigen Singuletts, was durch die unterschiedliche Verschiebung der Resonanzfrequenz jedes einzelnen Übergangs verursacht wird. Diese Aufspaltung $\Delta\nu_Q$ spiegelt die quadrupolare Kopplung wider. Sie hängt stark von der quadrupolaren Kopplungskonstante und vom Orientierungsgrad (relativ zum B_0 -Feld) der internuklearen Bindungsachse zwischen Quadrupol und Kopplungspartner ab.^[56, 62]

Die quadrupolare Kopplung $\Delta\nu_Q$ bzw. ihre Restanteile (RQC) nehmen in dieser Arbeit eine besondere Rolle ein. Zum einen kann bei Verwendung eines deuterierten Lösungsmittels mithilfe eines simplen ^2H -Spektrums festgestellt werden, ob durch den Einsatz eines potentiellen Orientierungsmediums eine Anisotropie induziert wird, zum anderen kann sie als Maß für den Ordnungsgrad innerhalb eines betrachteten Systems dienen.

Mithilfe der RQCs ist es zudem möglich, wenn auch noch nicht so verbreitet, Informationen über die dreidimensionale Struktur eines Analyten zu gewinnen sowie Enantiomere zu unterscheiden. Dazu ist jedoch die Verwendung chiraler Alignment-Medien von Nöten. Durch diastereomorphe Wechselwirkungen unterscheiden sich die Orientierungen der Enantiomere voneinander, was zu unterschiedlich großen RQCs führt und eine Diskriminierung (aber keine Zuordnung) ermöglicht.^[23]

2.1.2.2 Dipolare Kopplung

Bei der dipolaren Kopplung D handelt es sich um die vielversprechendste anisotrope Größe, die zur Aufklärung der räumlichen Molekülstruktur genutzt werden kann. Sie beschreibt die direkte magnetische Wechselwirkung zweier Kernspins über den Raum. Im statischen Fall, z.B. in Festkörpern, können Kernspins mit kleinen Stabmagneten verglichen werden, die sich gegenseitig beeinflussen. Hinzu kommt das externe B_0 -Feld, welches ebenfalls einen Beitrag zur magnetischen Umgebung des jeweiligen Kernspins leistet. Wird der Kernspin I betrachtet, überlagern sich das Magnetfeld des zweiten Kernspins S und das äußere Magnetfeld und wirken zusammen auf das Magnetfeld von I ein (Abbildung 2.4). In einem NMR-Spektrum äußert sich dies wie folgt: Die Resonanzfrequenz des Spins I wird um einen bestimmten Betrag, nämlich um den der dipolaren Kopplung, verschoben. Hierbei ist die Orientierung der betrachteten Spins zueinander, sowie zum B_0 -Feld von Bedeutung. Dabei können sie im zeitlichen Mittel parallel oder antiparallel vorliegen. Da beide Zustände gleich wahrscheinlich sind, wird das Signal des Kernspins I, welches im isotropen Fall bei einer bestimmten Resonanzfrequenz liegt, um $2 D_{IS}$ aufgespalten.^[21, 56]

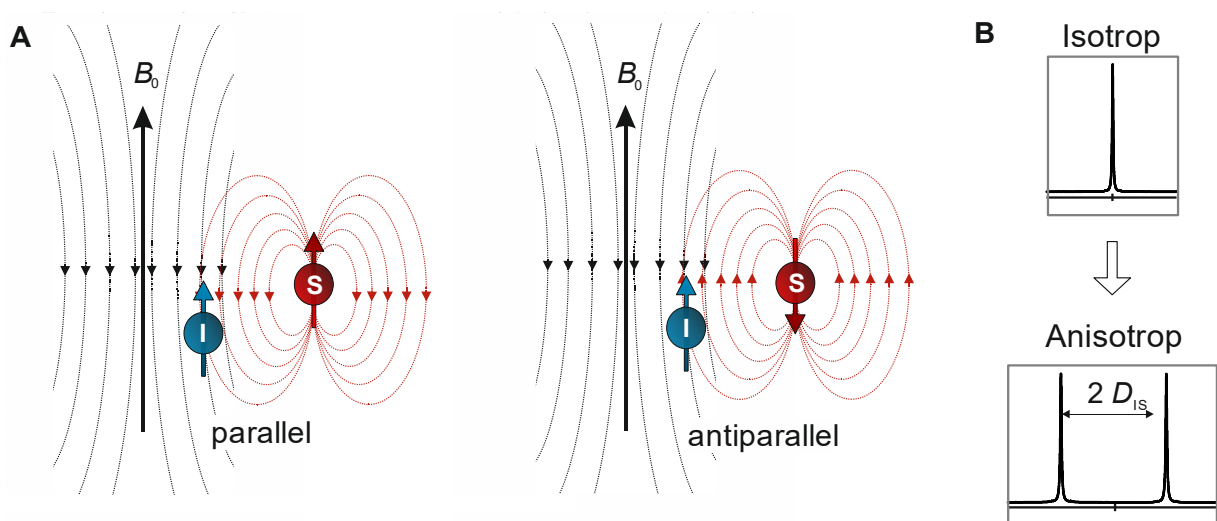


Abbildung 2.4: Darstellung der dipolaren Kopplung eines Spinpaares IS; **A:** die beiden möglichen Zustände, wie das äußere B_0 -Feld und das Magnetfeld von Spin S auf das Magnetfeld von Spin I einwirken; **B:** Aufspaltung des Resonanzsignals um $2 D_{IS}$ unter anisotropen Bedingungen. Abbildung angelehnt an die Literatur.^[21]

Wie stark die magnetische Umgebung eines Kernspins bzw. die dipolare Kopplung beeinflusst wird, hängt zum einen vom Kernabstand r_{IS} und zum anderen vom Einspannwinkel des in z-Richtung liegenden B_0 -Vektors und der Kern-Verbindungsachse der koppelnden Spins I und S ab (Abbildung 2.5).

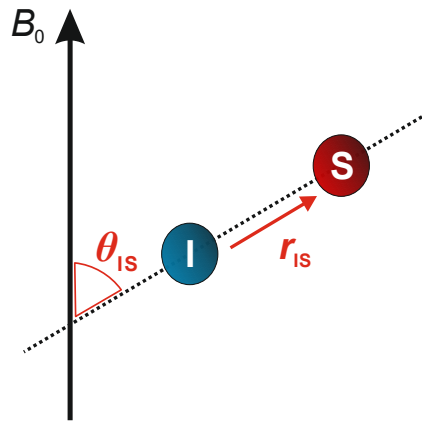


Abbildung 2.5: Darstellung der dipolaren Kopplung eines Spinpaars IS in Abhängigkeit vom Einspannwinkel θ_{IS} zum B_0 -Feld und zum internuklearen Abstand r_{IS} .

Für den Fall eines Festkörpers, welcher feste Atomabstände aufweist, kann die dipolare Kopplung D_{IS} in Abhängigkeit des Winkels θ_{IS} als Variable mit folgender Gleichung beschrieben werden.^[63]

$$D_{IS} = \frac{\hbar \gamma_I \gamma_S \mu_0}{16\pi^2} \cdot \frac{1}{r_{IS}^3} \cdot (3 \cdot \cos^2 \theta_{IS} - 1) \quad (2)$$

\hbar : red. Planck'sches Wirkungsquantum

μ_0 : Vakuumpermeabilität

$\gamma_{I/S}$: gyromagnetisches Verhältnis von Spin I/S

Anhand von Gleichung 2 kann gezeigt werden, dass die dipolare Kopplung, mit Ausnahme der Variablen r_{IS} und θ_{IS} , nur von Naturkonstanten abhängt und somit eine parametrisierungsfreie Größe darstellt. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber der Verwendung der KARPLUS-Beziehung zur Bestimmung des Diederwinkels, bei der die Gleichung zunächst an jede neue untersuchte Struktur angepasst werden muss. Zudem weist die dipolare Kopplung eine Kernabstandsabhängigkeit von $\sim r^{-3}$ auf. Im Vergleich zum NOE-Effekt ($\sim r^{-6}$) ist sie somit um den Faktor 1000 weitreichender.

Werden Festkörper NMR-spektroskopisch untersucht, werden deren Spektren überwiegend von dipolaren Kopplungen dominiert, da der höchste Grad an Anisotropie vorliegt. Dies führt dazu, dass die Kopplungen eine Größenordnung von mehreren kHz betragen. Da ein Analyt ein Ensemble aus mehreren koppelnden Kernen darstellt, kommt es zu Linienverbreiterungen und Überlagerungen der Signale bzw. der Signalaufspaltungen. Das resultierende Spektrum wird unübersichtlich und komplex. Dadurch kann die Auswertung nicht so ohne weiteres erfolgen

und Computersimulationen müssen herangezogen werden. Zudem kann aufgrund des hohen Ordnungsgrades im Festkörper nicht zwischen inter- und intramolekularer Wechselwirkungen unterschieden werden, was die Extraktion von Kopplungen gezielter Spinpaare erheblich erschwert.^[63]

Da in isotroper Lösung der Winkel θ_{IS} jeden Wert annimmt, ist der Betrag für die dipolare Kopplung im zeitlichen Mittel gleich null. Im Gegensatz dazu können sich die Kerne von Feststoffen aufgrund der fixen Anordnung nicht bewegen, wodurch der Winkel θ_{IS} nur einen bestimmten Wert hat und die dipolare Kopplung im kHz-Bereich liefert. Um die Spektren und die Auswertung soweit zu vereinfachen, dass die Extraktion strukturbezogener Informationen ermöglicht wird, muss die dipolare Kopplung auf die Größenordnung der skalaren Kopplung, also von mehreren kHz zu wenigen Hz, und somit der Orientierungsgrad auf etwa ein Tausendstel reduziert werden. Hierfür muss eine Zwischenlösung bzgl. der Orientierung in isotroper Lösung und dem vollständig bewegungseingeschränkten Zustand im Festkörper gewählt werden. Ein effizienter Ausweg hierfür stellt der Einsatz von Alignment-Medien dar, die einen Analyten in Lösung relativ zum Magnetfeld schwach orientieren können. Mithilfe der Medien richten sich die Moleküle leicht aus, sodass weiterhin eine freie Translation wie in einer Lösung besteht, die Rotation jedoch geringfügig eingeschränkt ist, was mit einem Bruchteil der atomaren Unbeweglichkeit eines Festkörpers vergleichbar ist. Unter diesen Bedingungen ist es zudem möglich, dass nur intramolekulare Kopplungen extrahiert werden.

Aufgrund der schwachen Orientierung werden nur noch Restanteile der dipolaren Kopplung mit Werten von wenigen Hz erhalten, weswegen diese als residuale dipolare Kopplungen, kurz RDCs, bezeichnet werden.

Im Gegensatz zur dipolaren Kopplung im Festkörper muss die dipolare Kopplung in einer schwach orientierten Probe aufgrund der freien Translation im zeitlichen Mittel betrachtet werden. Im Falle von direkt gebundenen ^1H , ^{13}C -Kopplungspaaren, bei denen der Abstand r_{IS} der Bindungslänge entspricht und daher konstant bleibt, verhält sich nur der Winkel θ_{IS} relativ zum B_0 -Feld variabel (Gl.3).

$$D_{IS} = \frac{\hbar \gamma_I \gamma_S \mu_0}{16\pi^2} \cdot \frac{1}{r_{IS}^3} \cdot (3 \cdot \cos^2 \theta_{IS} - 1) \quad (3)$$

In der Praxis werden von der NMR-Probe üblicherweise 2D-Korrelationsspektren jeweils unter isotropen, also nur die Analytlösung, und unter anisotropen Bedingungen, zusätzlich mit einem Orientierungsmedium, aufgenommen. Mithilfe der anisotropen Messung kann so die dipolare Kopplung D indirekt ermittelt werden. Diese äußert sich als zusätzlicher Beitrag zur isotrop gemessenen skalaren J -Kopplung, wodurch eine Gesamtkopplung T erhalten wird (Gl. 4).^[63]

$$T = J + 2 \cdot D \quad (4)$$

Im Rahmen dieser Dissertation werden RDCs von direkt gebundenen ^1H - ^{13}C -Paaren betrachtet. Um diese extrahieren zu können, wird das sogenannte CLIP-HSQC-Experiment^[64] durchgeführt, bei dem die jeweiligen Kopplungen aus der direkten Dimension (F2-/Protonen-gekoppelt) gewonnen werden. Zur einfacheren Auswertbarkeit werden Spuren des zweidimensionalen CLIP-Spektrums ausgelesen (Abbildung 2.6).

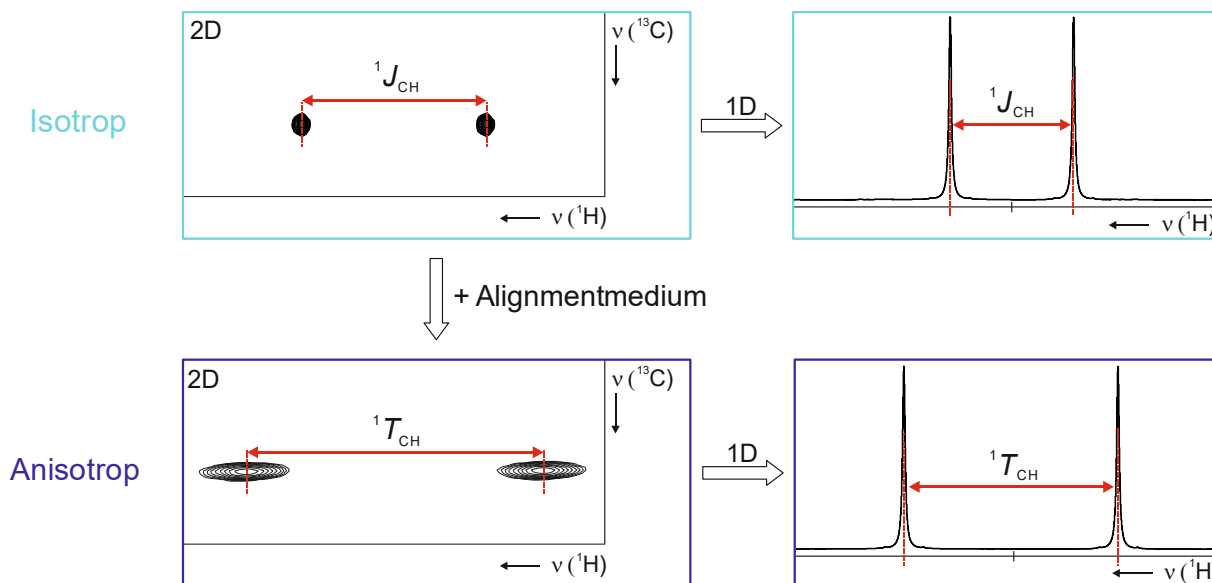


Abbildung 2.6: Indirekte Extraktion der RDCs ($^1D_{\text{CH}}$) aus den jeweiligen CLIP-Spektren bzw. ^1H -NMR-Spektren, welche unter isotropen und anisotropen Bedingungen aufgenommen wurden.

Bereits die relativ simple Durchführung der Messungen sowie die einfache Ermittlung der Kopplungen weisen auf die Praktikabilität bzw. leichte Anwendbarkeit dieser RDC-basierten Methode hin. Der Erhalt der RDCs allein reicht jedoch nicht aus, um die enthaltenden Abstands- und Winkelinformationen einer Struktur erhalten zu können. Dazu ist es erforderlich, die mithilfe eines Strukturmodells und der RDCs berechneten RDCs mit den experimentellen zu vergleichen. Die theoretischen Grundlagen sowie das weitere Verfahren mit den RDCs werden in Kapitel 2.1.3 behandelt.

2.1.2.3 Chemische Verschiebungsanisotropie

Bei einer schwach orientierten Probe können neben den RDCs und RQCs zudem anisotrope Restanteile der chemischen Verschiebung (RCSA) auftreten. Da das zuletzt genannten Phänomen für diese Arbeit von geringer Relevanz ist, wird es hier nur kurz beschrieben und in Zusammenhang mit den anderen anisotropen Observablen gebracht.

Bei der chemischen Verschiebungsanisotropie handelt es sich um die Richtungsabhängigkeit des chemischen Abschirmungstensors eines Atoms relativ zum externen Magnetfeld. Der genannte Tensor beinhaltet die Betrachtung der Elektronendichte eines Atoms. Durch die Bevorzugung einer Orientierung mittels Alignment-Medien wird der betrachtete Kern entweder mehr oder weniger vom Magnetfeld abgeschirmt, wodurch sich die Resonanzfrequenz und somit die chemische Verschiebung ändert. Im NMR-Spektrum führt dies zu einer Verschiebung des Resonanzsignals. Da im Gegensatz zu den RDCs, welche die Wechselwirkung von Spinpaaren wie ^1H - ^{13}C wiedergeben, bei der RCSA einzelne Atome betrachtet werden, kann die RCSA mittels einfachster 1D-Experimente, in der Praxis meist Protonen-entkoppelte ^{13}C -Messungen, zugänglich gemacht werden. Die strukturelevanten Informationen können daher auch über quartäre Kohlenstoffe erhalten werden, welche bei der RDC-Methode eher mühsam über Fernkopplungen (*longe-range*) gewonnen werden können. Nicht alle NMR-aktiven Kerne werden von der CSA signifikant beeinflusst. Während die Anisotropie bei Kernen wie ^1H , ^2H sowie bei sp^3 -hybridisierten ^{13}C -Kernen einen geringen Effekt ausübt, macht sie sich bei ^{19}F -Kernen und sp^2/sp -hybridisierten Kohlenstoffen besonders bemerkbar.^[65]

Zwar konnte die RCSA-Methode in der Strukturaufklärung von z.B. Proteinen und Nukleinsäuren sowie in wenigen Fällen von kleinen organischen Molekülen eingesetzt werden, jedoch werden RCSAs häufig in Kombination mit RDCs genutzt.^[66] Ähnlich zu den RDCs wird die RCSA als Unterschied der chemischen Verschiebung unter isotropen und anisotropen Bedingungen extrahiert. Dies stellt allerdings die größte Herausforderung dar, da die Änderung der chemischen Verschiebung durch anisotrope Teile des Analyten und durch isotrope Teile der Analyt-Orientierungsmedium-Wechselwirkung induziert werden kann, welche nur schwer unterschieden werden können. So ist die direkte Extraktion problematisch. Eine Lösung besteht in temperatur- oder konzentrationsabhängigen Messungen im gleichen Alignment-Medium, wodurch es gelingt, den isotropen Anteil an der chemischen Verschiebung bei der Messung im anisotropen Medium zu eliminieren.^[67]

2.1.3 Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturaufklärung

Zur Gewinnung struktureller Informationen aus den experimentell erhaltenen RDCs einzelner Kopplungspaare ist die Kenntnis über die mittlere Orientierung des gesamten Moleküls in Bezug auf das externe Magnetfeld B_0 notwendig. Hierfür wird der Kosinusterm aus Gleichung (3), in welchem der Winkel zwischen dem B_0 -Vektor und dem internuklearen Vektor \vec{r}_{IS} enthalten ist, in Abhängigkeit des sogenannten Wahrscheinlichkeitstensors \mathbf{P} (engl. *probability*) ausgedrückt (Gl. 5). Für detaillierte Erläuterungen zum theoretischen Hintergrund wird auf die Literatur verwiesen.^[68]

$$\langle \cos^2 \theta_{IS} \rangle = \vec{r}_{IS}^T \cdot \mathbf{P} \cdot \vec{r}_{IS} \quad (5)$$

Der Wahrscheinlichkeitstensor \mathbf{P} beschreibt die Verteilung der Wahrscheinlichkeiten, den B_0 -Vektor auf den im Molekül entspringenden Hauptachsen P_x , P_y und P_z des Tensors aus der Sicht des Moleküls anzutreffen. Basierend auf dem Tensor-Prinzip lieferte zunächst SAUPE et al. in den 1960er Jahren hierfür den SAUPE-Tensor \mathbf{S} als mathematischen Ansatz zur Bestimmung der zeitlich gemittelten Orientierung.^[69] Mittlerweile wird bei der RDC-basierten Strukturaufklärung der sogenannte *Alignment*-Tensor \mathbf{A} verwendet, welcher sich proportional zum SAUPE-Tensor verhält und in folgender Beziehung zum Wahrscheinlichkeitstensor \mathbf{P} steht.^[23, 68]

$$\mathbf{A} = \mathbf{P} - \frac{1}{3} \quad (6)$$

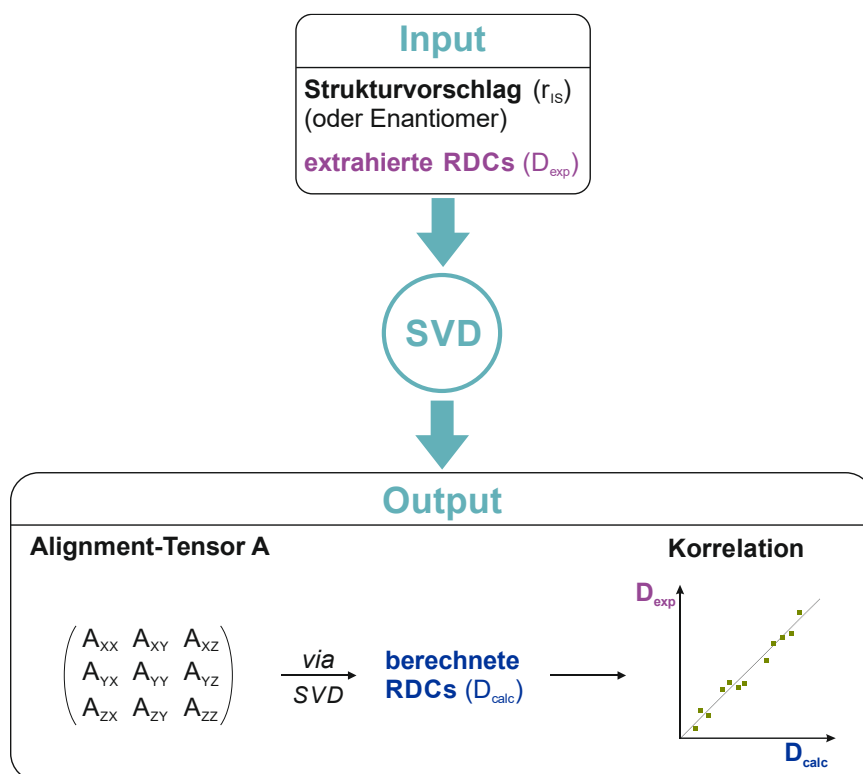
Der Alignment-Tensor \mathbf{A} stellt den spurlosen Teil des Wahrscheinlichkeitstensors \mathbf{P} dar und wird über eine symmetrische 3x3-Matrix definiert, welche fünf unabhängige Elemente enthält. Über die zwei zuletzt genannten Gleichungen kann der Alignment-Tensor \mathbf{A} mit der dipolaren Kopplung D wie folgt verknüpft werden (Gl.7).

$$D_{IS} = \frac{3\hbar\gamma_I\gamma_S\mu_0}{8\pi} \cdot \frac{1}{r_{IS}^3} \langle A_{\bar{x}}r_{\bar{x}}^2 + A_{\bar{y}}r_{\bar{y}}^2 + A_{\bar{z}}r_{\bar{z}}^2 \rangle \quad (7)$$

Sind die Elemente des Alignment-Tensors, welche die mittlere Orientierung des gesamten Moleküls beschreiben, bekannt, kann die (residuale) dipolare Kopplung für jedes Kopplungspaar des Moleküls berechnet werden. Da jedoch der umgekehrte Fall vorliegt, dass der Alignment-Tensor zu Beginn unbekannt ist, kann dieser, im einfachsten Falle eines starren Moleküls, mithilfe von mindestens fünf linear unabhängigen RDCs und eines Strukturvorschlags bestimmt werden. Mithilfe des hierdurch erhaltenen Alignment-Tensors wiederum werden zusätzlich theoretische RDCs ermittelt, mit denen das Gleichungssystem eindeutig gelöst

werden kann. Erst durch Korrelation der experimentell erhaltenen und der berechneten RDCs kann festgestellt werden, wie gut ein Strukturvorschlag die tatsächliche Struktur widerspiegelt.

Die mathematische Herausforderung bei der Bestimmung des Alignment-Tensors wird mithilfe einer Singulärwertzerlegung (SVD, engl. *singular value decomposition*) bewältigt. Die SVD-Analyse kann mithilfe von Computerprogrammen wie z.B. PALES^[70], MSpin-RDC^[71] oder RDC@hotFCHT^[72] erfolgen, welche Strukturvorschläge auf Basis von DFT-Rechnungen (engl. *density functional theory*) generieren können. Im Rahmen dieser Arbeit wird zur Interpretation von RDCs ein vor kurzem veröffentlichtes Programm eingesetzt. Das von IMMEL und REGGELIN entwickelte Programm ConArch⁺ ist ebenso wie seine Vorgänger in der Lage, Alignment-Tensoren mittels SVD zu berechnen.^[73-74] Der entscheidende Unterschied jedoch ist die Implementierung des bekannten Konzepts der Distanzgeometrie (DG, engl. *distance geometry*) und der *floating chirality*.^[75-77] Dabei werden die Distanzen einzelner Atome in Atomkoordinaten umgewandelt, ohne dabei gegen die Regeln der Molekülgeometrie zu verstoßen. Dazu gehört auch, dass die Substituenten an stereogenen Zentren beliebig angeordnet sein können. Mithilfe der experimentell erhaltenen RDCs und der DG-Methode liefert ConArch⁺ jeden Strukturvorschlag, der die erwähnten Kriterien erfüllt und der mit den experimentellen Daten am besten übereinstimmt. Unabhängig vom gewählten Computerprogramm bleibt die Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturaufklärung gleich, bei der Strukturvorschläge mithilfe der experimentellen RDCs und der SVD bewertet werden können (Schema 2.1).



Schema 2.1: Schematische Darstellung der Vorgehensweise bei der RDC-basierten Strukturanalyse ohne Berücksichtigung der Distanzgeometrie: Berechnung des Alignment-Tensors **A** mittels SVD-Analyse der experimentellen RDCs und des Strukturvorschlags; Ermittlung der rückgerechneten RDCs aus Tensor **A**; Korrelation der experimentellen und theoretischen RDCs.

Anhand der Korrelationen werden die jeweiligen Strukturvorschläge mittels Gütekriterien bewertet, welche im Zuge der SVD von jedem Programm ausgegeben werden. Es wird ein linearer Zusammenhang zwischen den rückgerechneten RDCs D_{calc} und den experimentellen RDCs D_{exp} erwartet, welcher durch eine lineare Regression angepasst wird. Dabei kann der Regressionskoeffizient R (auch R^2) nach PEARSON bestimmt werden, welcher nach Gleichung 8 berechnet wird. Der Wert für R kann zwischen 1 und -1 liegen, wobei der Koeffizient $R = \pm 1$ auf eine exzellente Korrelation und $R = 0$ auf keine Korrelation hinweist. Im idealen Fall bedeutet eine gute Korrelation, dass alle Werte auf der Regressionsgeraden oder in unmittelbarer Nähe dieser liegen. Da allerdings alle Werte gleich gewichtet und gemittelt werden, ohne dabei Unregelmäßigkeiten wie Ausreißer-Werte oder Streuungsstärke miteinzubeziehen, kann der Korrelationskoeffizient oft nicht den wahren Zusammenhang widerspiegeln.

$$R = \frac{\sum^n [(D_{\text{exp}} - \bar{D}_{\text{exp}}) \cdot (D_{\text{calc}} - \bar{D}_{\text{calc}})]}{\sqrt{\sum^n [(D_{\text{exp}} - \bar{D}_{\text{exp}})^2 \cdot (D_{\text{calc}} - \bar{D}_{\text{calc}})^2]}} \quad (8)$$

$\bar{D}_{\text{exp}}/\bar{D}_{\text{calc}}$: Durchschnittswert aller experimentellen/berechneten RDCs.

Eine deutlich aussagekräftigere Größe für die Güte der Korrelation stellt der Q-Faktor von CORNILESCU dar, welcher die totale Varianz, den sogenannten RMSD-Wert (engl. *root mean square deviation*), berücksichtigt.^[78] Dieser gibt an, wie stark die experimentellen und die theoretischen Werte voneinander abweichen (Gl. 9). Der Q-Faktor gibt den normierten RMSD-Wert wider, bei dem die Größenordnung der experimentell erhaltenen RDCs keine Rolle mehr spielt und welcher eine Vergleichbarkeit unterschiedlicher RDC-Datensätze ermöglicht (Gl. 10).

$$\text{RMSD [Hz]} = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum^n (D_{\text{exp}} - D_{\text{calc}})^2} \quad (9)$$

$$Q = \frac{\text{RMSD}}{\text{RMS}} = \sqrt{\frac{\sum^n (D_{\text{exp}} - D_{\text{calc}})^2}{\sum^n D_{\text{exp}}^2}} \quad (10)$$

Der Q-Faktor kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Je kleiner der Q-Faktor ist, desto näher liegen die Werte an der Regressionsgerade und desto besser stimmen die experimentellen RDCs mit den rückgerechneten überein. Wird eine gute Korrelation anhand des niedrigen Q-Faktors und der graphischen Auftragung festgestellt, kann das auf einen gut bestimmten Alignment-Tensor zurückgeführt werden. Dies wiederum bedeutet, dass der Tensor die mittlere Orientierung des verwendeten Strukturvorschlags gut beschreibt.

Werden zwei oder mehrere RDC-Datensätze einer Verbindung generiert, die unter den gleichen experimentellen Bedingungen oder z.B. bei unterschiedlichen Temperaturen, Konzentrationen oder gar Alignment-Medien erhalten wurden, können diese mithilfe der Alignment-Tensoren miteinander verglichen werden. Hierfür ist der GCB-Wert^[68, 79] (engl. *generalized cosine β*) von enormer Bedeutung. Dieser gibt den Kosinus des Einspannwinkels β an, den zwei Alignment-Tensoren und somit zwei gemittelte Orientierungen einschließen. Hierfür muss das Skalarprodukt beider Tensoren $A^{(1)}$ und $A^{(2)}$ gebildet werden, welches mithilfe der Tensor-Beträge normiert wird (Gl. 11). Auch der GCB-Wert zählt zu den unverzichtbaren Gütekriterien, die jedes Programm der RDC-basierten Strukturaufklärung liefert.

$$\text{GCB} = \cos \beta = \frac{\langle A^{(1)} | A^{(2)} \rangle}{|A^{(1)}| \cdot |A^{(2)}|} \quad (11)$$

Bei einem Winkel von $\beta=0^\circ$ ergibt sich für den GCB ein Wert von 1, was auf die Kollinearität der beiden Tensoren und somit auf die gleiche mittlere Orientierung hindeutet. Eine maximale

Unterscheidung der Tensoren sowie der Orientierungen ist gegeben, wenn sie orthogonal ($\beta=90^\circ$) zueinander stehen, was zu einem GCB-Wert von 0 führt.

Der GCB-Wert kann zum einen helfen, die Reproduzierbarkeit der Messungen und der Daten zu untersuchen. Zum anderen kann damit auch festgestellt werden, ob und, wenn ja, wie stark die Orientierung eines Analyten von experimentellen Parametern beeinflusst wird. Darüber hinaus spielt der GCB-Wert bei der Beurteilung der enantiodifferenzierenden Eigenschaft eines Alignment-Mediums eine große Rolle. Im Hinblick auf den Wunsch, mithilfe einer universell einsetzbaren, RDC-basierten Methode Absolutkonfigurationen von unbekannten Verbindungen bestimmen zu können, ist die Entwicklung von chiralen Alignment-Medien unausweichlich. Dabei ist die Fähigkeit notwendig, Enantiomere mittels diastereomorpher Wechselwirkungen unterscheiden und dadurch zwei unterschiedliche RDC-Daten erzeugen zu können. Ob ein Alignment-Medium die erwähnte Eigenschaft aufweist, kann mithilfe des GCB-Wertes festgestellt werden. Erstrebenswert ist ein GCB nahe 0, was die höchst mögliche Unterscheidung in der Orientierung von enantiomeren Molekülen widerspiegelt.

Im Rahmen dieser Arbeit soll unter anderem die enantiodiskriminierende Eigenschaft der hergestellten Alignment-Medien untersucht werden. Dabei wird von einem heterochiralen Vergleich gesprochen, wenn das hergestellte Medium mit beiden Verbindungen eines Enantiomerenpaars in NMR-Experimenten eingesetzt wird. Werden unterschiedliche RDC-Datensätze eines einzelnen Enantiomers in Gegenwart desselben Mediums betrachtet, wird der Vergleich als homochiral bezeichnet.

Im Rahmen dieses Teilkapitels 2.1 wurde die Wichtigkeit der NMR-Spektroskopie als Analytikmethode in der organischen Chemie anhand der für die Strukturanalyse relevanten NMR-Parameter angedeutet. Hierbei wurde die „klassische“ NMR-Spektroskopie in Lösung kurz erläutert und die Grenzen dieser Methodik bei der Bestimmung der relativen und insbesondere absoluten Konfiguration aufgezeigt. Als Erweiterung der Methode bzw. Lösungsansatz für die erwähnten Einschränkungen wurde die Strukturanalytik mittels anisotroper NMR-Parameter vorgestellt. Hierbei lag der Fokus auf den dipolaren Restkopplungen (RDCs) und ihre Anwendung in der Strukturanalyse.

Um die dipolare Kopplung sowie weitere anisotrope NMR-Parameter erhalten zu können, kommen sogenannte Alignment-Medien zum Einsatz, welche im nächsten Kapitel behandelt werden. Dabei wird unter anderem ein Überblick über die DMSO-kompatiblen Medien gegeben, woraus sich die Aufgabenstellung dieser Dissertation ableitet.

2.2 Alignment-Medien

2.2.1 Allgemeine Funktionsweise

Um eine NMR-spektroskopische Untersuchung eines Analyten in Lösung und eine gleichzeitige Detektion anisotroper Observablen zu ermöglichen, können sogenannte Alignment-Medien eingesetzt werden. Diese haben die besondere Eigenschaft, die Freiheitsgrade der untersuchten Moleküle beispielsweise durch Einschränkung der Rotation herabzusetzen, was zu einer (schwachen) Ausrichtung bzw. Orientierung der Moleküle führt.

Induziert werden kann die Anisotropie durch drei unterschiedliche Klassen an Alignment-Medien: Polymergele basierend auf dem SAG-Prinzip (engl. *strain-induced alignment in a gel*), flüssigkristalline Phasen (LLC, engl. *lyotropic liquid crystalline*) bildende Medien und paramagnetische Ionen. Letzteres wird bei der Untersuchung von Biomakromolekülen eingesetzt, während die Anwendung in der Strukturaufklärung von kleinen organischen Verbindungen limitiert ist.^[23] Am weitesten verbreitet ist der Einsatz von SAG-Medien und LLC-Phasen, welche ein großes Spektrum an Kompatibilitäten mit unterschiedlichen Lösungsmitteln, Temperaturen, Strukturklassen, etc. aufweisen.

Im Folgenden werden die beiden Klassen der Alignment-Medien vorgestellt und ihre Eigenschaften sowie ihre Funktionsweise genauer erläutert. Da mittlerweile eine Vielzahl an diversen Orientierungsmedien existiert, wird auf die einschlägige Literatur verwiesen.^[18-23] Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den DMSO-kompatiblen Alignment-Medien, weshalb diese im nächsten Kapitel (Kapitel 2.2.2) genauer behandelt werden.

Bei den SAG-Medien handelt es sich um quervernetzte Polymere, bei denen die Anisotropie durch das asymmetrische Quellverhalten eines Polymergels verursacht wird (Abbildung 2.7 B).

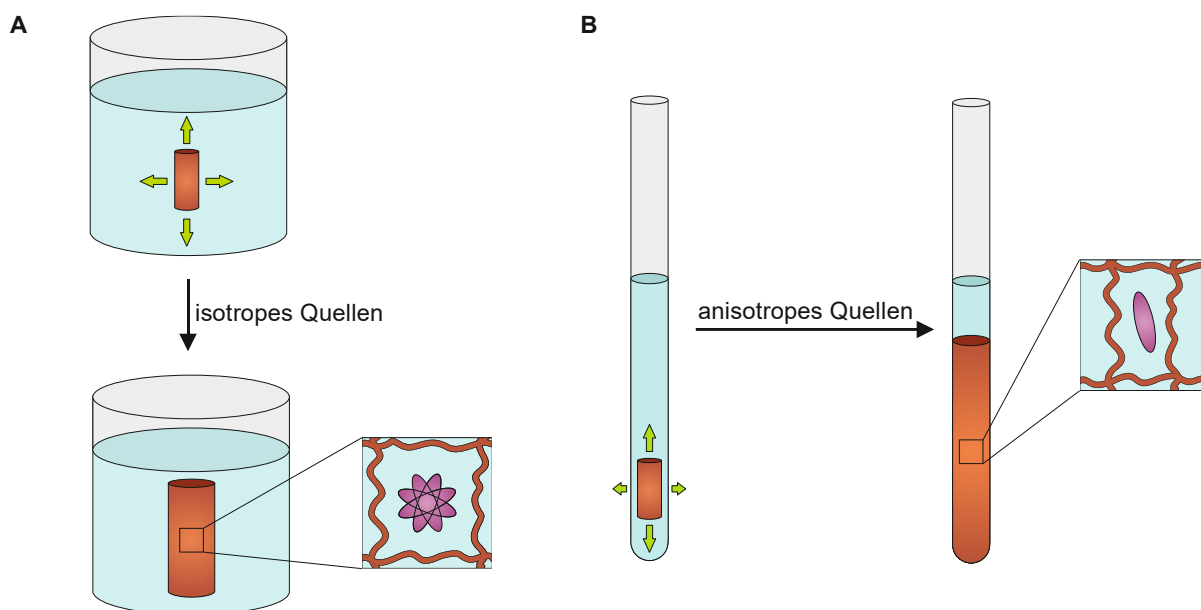


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung des Quellvorgangs eines vernetzten Polymergels (A) ohne äußere Einflüsse in alle Richtungen (keine Einschränkung der Analytbeweglichkeit im Hohlraum des Polymergels) und (B) mittels Streckung in einem NMR-Röhrchen (Vorzugsrichtung des Analyten im Hohlraum des Polymergels) nach dem SAG-Prinzip.

Die Induktion der Orientierung auf einen Analyten kann entweder mittels gestauchter oder gestreckter Polymergele erfolgen. Im Falle von gestreckten Polymeren wird das quervernetzte Polymer in Form eines Stäbchens in ein NMR-Röhrchen eingebracht und durch eine Lösung aus einem Analyten und einem mit beiden Komponenten kompatiblen Lösungsmittel zum Quellen gebracht. Durch Diffusion der Lösungsmittel- und Analytmoleküle in die einzelnen Maschen des Gels quillt das Polymer zunächst in jede Richtung. Nach einer bestimmten Zeit ist aber die Quellfähigkeit des Gels in Querrichtung durch die Wände des NMR-Röhrchens limitiert, wodurch der Quellvorgang nur noch in Längsrichtung stattfinden kann. Dies führt zu einer Verzerrung einzelner Polymermaschen bzw. Gelhohlräume, wodurch die dort befindlichen Analytmoleküle in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt werden und deshalb eine anisotrope Umgebung erfahren. Bei gestauchten Medien verhält es sich ähnlich, nur dass die Streckung in Querrichtung verläuft, indem die Ausweitung in Längsrichtung z.B. mittels Gummistopfen oder ähnlichem verhindert wird.^[80-81] Zusätzlich kann ein bereits gequollenes Polymergel mithilfe diverser Apparate mechanisch gestreckt bzw. gestaucht werden und somit die gewünschte Orientierungsstärke nachjustiert werden.^[80, 82-87]

Eine besondere Eigenschaft der SAG-Medien ist die variable Einstellbarkeit der Orientierungsstärke von sehr schwach bis hin zu sehr stark. Nicht nur die mechanische Behandlung des quellenden bzw. gequollenen Polymergels, sondern auch die synthetischen Eigenschaften wie Vernetzungsgrad und Monomerstruktur sowie die Wahl des Lösungsmittels und der Temperatur spielen bei der orientierenden Eigenschaft eines SAG-Mediums eine große

Rolle.^[80] Auch zeichnen sich derartige Medien durch ihre hohe Kompatibilität mit allen gängigen Lösungsmittelsystemen aus. Die ersten Beispiele für SAG-Medien lieferten zum einen SAMULSKI et al.^[88] mit Polyisopren für organische Lösungsmittel, zum anderen TYCKO et al.^[89] mit Polyacrylamiden für wässrige Systeme. Während wasserkompatible SAG-Medien eher in der biomolekularen NMR-Spektroskopie eingesetzt werden, finden SAG-Medien, welche in diversen organischen Lösungsmitteln quellen, hauptsächlich in der Strukturaufklärung von kleinen organischen Molekülen Anwendung. So konnten zahlreiche Alignment-Medien entwickelt werden, die auf Polymeren wie Polystyrol^[82], Polymethacrylat^[90-91], Polyacrylamid^[92], Polyacrylnitril^[93], Polyethylenoxid^[94] und Polydimethylsiloxan^[95] basieren. Während die erwähnten Medien überwiegend achiral sind, ist die Anzahl chiraler SAG-Medien begrenzt, was die Anwendung zur Unterscheidung von Enantiomeren deutlich einschränkt. Zudem besteht weiterhin die Herausforderung, die Quellzeit der Polymergele zu minimieren, da es in der Regel mehrere Tage bis zu Wochen in Anspruch nimmt, bis diese vollständig gequollen sind bzw. den Gleichgewichtszustand erreicht haben. Wie schon erwähnt wurden jedoch einige Apparate entwickelt, welche die Quell- und Präparationsdauer verkürzen können.^[80]

Die zweite große Klasse der Alignment-Medien beruht auf der Fähigkeit, flüssigkristalline Phasen ausbilden zu können. Flüssigkristalline Phasen, auch Mesophasen genannt, stellen den Zustand zwischen der strikten Ordnung eines Festkörpers und der Unordnung einer isotropen Lösung dar (Abbildung 2.8).

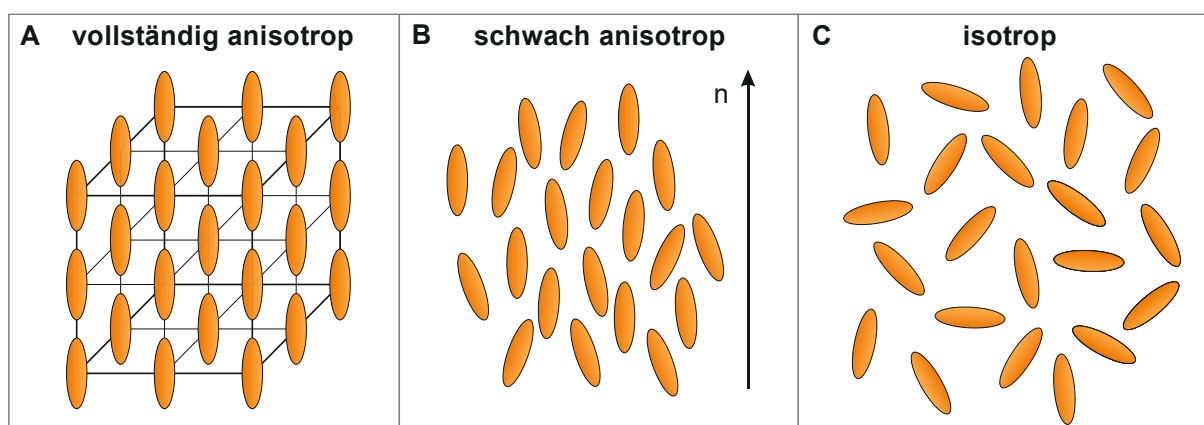


Abbildung 2.8: Vereinfachte Darstellung der unterschiedlichen Aggregatzustände mit den entsprechenden Ordnungsgraden: (A) vollständig anisotrop als Kristall mit einer strikten Fern- und Nahordnung, (B) schwach anisotrop als flüssigkristalline Phase: Mesogene besitzen eine schwache Orientierung in Richtung eines Direktors n und (C) isotrope Lösung mit keiner vorhandenen Ordnung.

Solche Phasen enthalten sogenannte Mesogene, die sich über Translation und Rotation zwar bewegen können, aber eine schwache Vorzugsrichtung relativ zu einem Direktor \vec{n} aufweisen.

Wird eine LC-Phase einem Magnetfeld B_0 ausgesetzt, wie es bei einer NMR-spektroskopischen Anwendung der Fall ist, können sich die Mesogene aufgrund der Anisotropie ihrer magnetischen Suszeptibilität noch weiter ausrichten. Diese Eigenschaft wird für den Einsatz als Alignment-Medium genutzt. Befinden sich Analytmoleküle in einer flüssigkristallinen Phase, kommt es zu Wechselwirkungen zwischen den Analytmolekülen und den Mesogenen des Mediums. Dies hat zur Folge, dass die Vorzugsorientierung der Mesogene auf den Analyten übertragen wird und die Analytmoleküle eine anisotrope Umgebung erfahren.

LC-Phasen bilden sich im Wesentlichen unter zwei Bedingungen aus: durch Temperaturänderung als Schmelze vorliegend (thermotrop) oder durch Zugabe eines kompatiblen Lösungsmittels (lyotrop).^[96-97] Letzteres macht den größten Teil der flüssigkristallinen Medien aus, da thermotrope Phasen meist zu starke Analytorientierungen induzieren und sich daher nur in bestimmten Fällen als Alignment-Medium eignen.

Die LLC-Phasen bestehen aus Mesogenen, welche sich in einem bestimmten Lösungsmittel ausrichten. Dies gelingt jedoch nur, wenn sich die Mesogen-Konzentration oberhalb der sogenannten kritischen Konzentration c_{krit} befindet. Unterhalb dieser Konzentration bricht die Phase zu einer isotropen Lösung zusammen, weshalb die Orientierungsstärke im Gegensatz zu den SAG-Medien eine Grenz hat, die nicht unterschritten werden kann.

Des Weiteren können flüssigkristalline Phasen unterschiedliche Phasenmorphologien aufweisen, je nachdem, ob die Mesogene eine stäbchenartige (kalamitische) oder scheibchenartige (diskotische) Form besitzen.^[97] Die meisten LC-Medien bestehen aus stäbchenartigen Mesogenen wie z.B. aus helikalen Polymeren oder anderen supramolekularen Aggregaten. In der Untersuchung anisotroper NMR-Parameter von kleinen organischen Molekülen eignen sich derartige LLC-Medien besonders gut, da sie häufig eine nematische LC-Phase ausbilden (Vgl. Abb. 2.8 B), welche zu den Phasen mit dem niedrigsten Orientierungsgrad zählt.

Ähnlich zu den SAG-Medien finden auch LLC-Medien ihren Ursprung hauptsächlich in der biomolekularen NMR-Spektroskopie, bei der wasserkompatible Medien Anwendung finden.^[79, 98-101] Hieraus entstand der Bedarf an LLC-Medien, die sich mit gängigen organischen Lösungsmitteln kompatibel verhalten, um so die NMR-spektroskopische Untersuchung organischer Verbindungen ermöglichen zu können.

Im Falle von stäbchenartigen Mesogenen haben sich LLC-Phasen basierend auf helikalen Sekundärstrukturen besonders hervorgetan. Im Bereich der niedermolekularen LLC-Medien ist bisher nur die Klasse der Benzoltricarbonsäureamide (BTA) bekannt, die helikale

Überstrukturen in organischen Lösungsmitteln bilden und in der Strukturaufklärung eingesetzt werden können.^[102-103] Im Laufe der Zeit wurden viele LLC-Medien entwickelt, die auf synthetische Polymeren wie Polypeptide^[65, 104-109], Polyguanidine^[110], Polyisonitrile^[111-113] und Polyacetylene^[114-118] basieren. Das Besondere an den erwähnten LLC-Medien ist ihre Chiralität, die nicht nur mit der einheitlich konfigurierten Helix selbst, sondern auch häufig mit den chiralen, Drehsinn-induzierenden Monomerseitenketten einhergeht. Das Zusammenspiel beider Aspekte führte dazu, dass enantiomere Analytmoleküle unterschieden werden konnten. Basierend auf der diskotischen Mesogenform konnten darüber hinaus erstmals Graphenoxide (GO) als LLC-Medien in der RDC-basierten Strukturaufklärung angewendet werden, bei denen die Analytmoleküle zwischen den GO-Schichten der LLC-Phase orientiert werden.^[119-121]

2.2.2 DMSO-kompatible Alignment-Medien

Naturstoffe sind häufig nur in polaren Lösungsmitteln wie DMSO löslich, weshalb herkömmliche, für apolare Lösungsmittelsysteme kompatible Alignment-Medien nicht zur NMR-spektroskopischen Untersuchung dieser genutzt werden können. Somit ist die Entwicklung von DMSO-kompatiblen Orientierungsmedien ein wichtiges Ziel. Im Folgenden werden alle bisher veröffentlichten Alignment-Medien vorgestellt, welche die gewünschte DMSO-Kompatibilität aufweisen und zum Teil in der RDC-basierten Strukturaufklärung von Naturstoffen erfolgreich eingesetzt wurden.

Im Bereich der DMSO-kompatiblen SAG-Medien ist die Gruppe um LUY zweifellos an den meisten Forschungsarbeiten beteiligt, in denen Gele unterschiedlicher Polymerklassen entwickelt wurden. Im Jahr 2005 wurden Ergebnisse zum gestreckten Polyvinylacetat (PVAc, poly-1) als eines der ersten DMSO-kompatiblen Orientierungsmedien veröffentlicht, welches mithilfe eines Vinyl-Einheiten tragenden Monomers quervernetzt wurde (Abbildung 2.9).^[122] Zur Untersuchung der orientierenden Eigenschaft des PVAc wurde unter anderem der bereits vollständig charakterisierte Naturstoff Sphaeropsidin A **2** als Analyt eingesetzt. Es konnten RDCs bis zu 20 Hz extrahiert werden, die mit dem Strukturvorschlag sehr gut korrelieren und die prinzipielle Eignung des PVAc als Alignment-Medium bestätigt. Allerdings zeigte sich, dass Signale vom Polymer selbst, als auch von unumgesetzten Monomeren in den Spektren sichtbar waren, was die Anwendung limitierte.^[122]

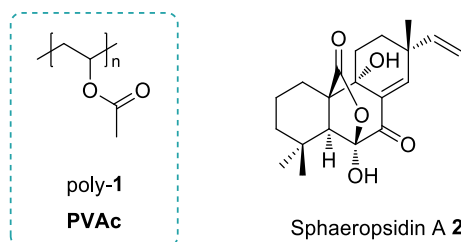
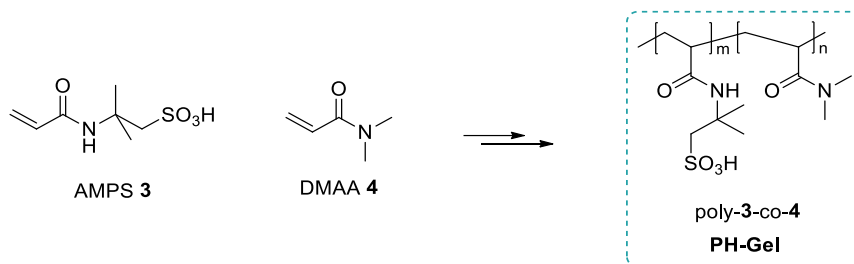


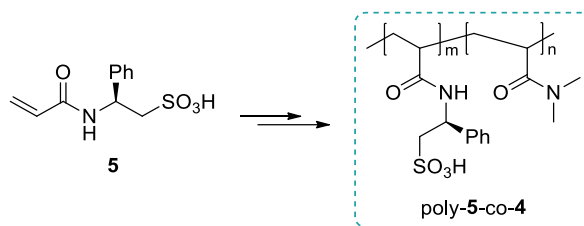
Abbildung 2.9: Darstellung von Polyvinylacetat poly-1 (A), welches als DMSO-kompatibles SAG-Medium zur NMR-spektroskopischen Untersuchung von Sphaeropsidin A 2 (B) eingesetzt wurde.^[122]

In derselben Ausgabe des Journals publizierte GRIESINGER unabhängig von LUY die Verwendung des Acrylamid-basierten PH-Gels poly-3-co-4.^[92] Dieses stellt ein Copolymer aus den Acrylamid-Monomeren 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure (AMPS, **3**) und *N,N*-Dimethylacrylamid (DMAA, **4**) dar, welche über ein Diacrylamid-enthaltendes Monomer quervernetzt wurden. Die DMSO-Kompatibilität wird hierbei durch die Sulfonsäure des Monomers **3** ermöglicht (Schema 2.2).



Schema 2.2: Strukturausschnitt des DMSO-kompatiblen PH-Gels poly-3-co-4, welches aus den Acrylaten AMPS **3** und DMAA **4** hergestellt wird.^[92]

Auch das PH-Gel zeigt hervorragende orientierende Eigenschaften, die anhand von Messungen unterschiedlicher organischer Verbindungen belegt wurden. Die Orientierungsstärke des Polymergels führt dazu, dass ausreichend große RDCs erhalten und genau ausgewertet werden können.^[92] So konnten nicht nur Fragen zur Konfiguration sondern auch zur Konformation hoch komplexer Naturstoffe gelöst werden.^[54, 123] Zur Optimierung der Eigenschaften wurde das PH-Gel weiterentwickelt. Durch Austausch des achiralen AMPS-Monomers **3** durch das chirale Phenylglycinol-basierte Monomer **5** entsteht das chirale Gel poly-5-co-4 (Schema 2.3).^[124] Mithilfe dieses Gels ist es möglich, Enantiomere mit Amin-Funktionalitäten (als Hydrochlorid vorliegend) erfolgreich zu unterscheiden. Zwar werden auch Alkohole orientiert, allerdings konnte hier keine Enantiodiskriminierung festgestellt werden.^[124]



Schema 2.3: Modifikation des PH-Gels zum chiralen Polyacrylamid poly-5-co-4 durch Verwendung des L-Phenyglycinderivats **5** als Comonomer.^[124]

Angelehnt an die vielversprechenden Ergebnisse von GRIESINGER entwickelte HOECK im Rahmen seiner Dissertation das Polyacrylamid *poly-6-co-4*, welches L- bzw. D-Phenylalanin für die Chiralität und ein Ethylenglycol-Derivat für die Quellung in DMSO enthält (Abbildung 2.10).^[60, 125] Auch dieses Polymergel ist in der Lage, Analyten zu orientieren, was mithilfe von Menthol, Isopinocampheol (IPC) und Strychnin demonstriert wurde. Die erwünschte Enantiodiskriminierung durch Verwendung der Aminosäure blieb jedoch aus.

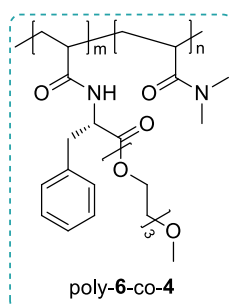


Abbildung 2.10: Weiteres chirales Polyacrylamidgel poly-6-co-4, dessen Chiralität durch das L-Phenylalanin-enthaltende Comonomer **6** verursacht wird.^[60, 125]

Ein weiterer wichtiger Vertreter der DMSO-kompatiblen SAG-Medien ist das von Luy synthetisierte Polyacrylnitril-Gel (PAN, poly-7).^[93] Hierbei erfolgt die Quervernetzung des linearen Polymers durch ionisierende Strahlung. Neben der orientierenden Fähigkeit spricht die gute Spektrenqualität für den Einsatz des PAN-Gels als Alignment-Medium, was in zahlreichen Anwendungen gezeigt werden konnte.^[93, 126-129] Eines der Beispiele beinhaltet die Frage nach der anfangs unbekannten Relativkonfiguration dreier Stereozentren im Bissteroid **8** (Abbildung 2.11). Mithilfe von MD-Simulationen und RDCs wurden Strukturvorschläge anhand ihrer Q-Faktoren bewertet. Letztlich lieferte die Struktur mit dem niedrigsten Q-Faktor die richtige Konfiguration des Naturstoffs, was die hohe Relevanz der DMSO-kompatiblen Orientierungsmedien unterstützt.^[129]

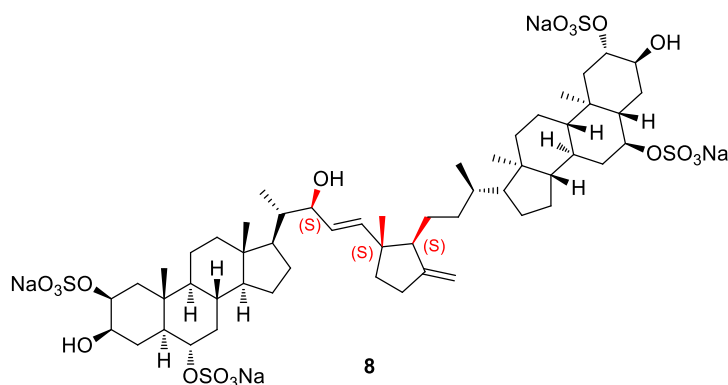
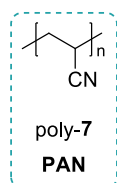


Abbildung 2.11: Darstellung von Polyacrylnitril poly-7, mit dessen Hilfe die zunächst unbekannten Absolutkonfigurationen (rot markiert) von Bissteroid **8** bestimmt werden konnten.^[129]

In den Arbeiten von LUY wird außerdem perdeutiertes PAN-Gel vorgestellt, welches keine Restsignale des Polymergels mehr in den ^1H -NMR-Spektren aufweist.^[130] Damit tritt keine Überlappung mit Analytsignalen mehr auf, ohne dabei die orientierenden Eigenschaften des PAN-Gels in DMSO zu verlieren.

Eine weitere Modifikation des PAN-Gels wurde in einer Publikation von CARVALHO et al. beschrieben. Durch eine chemische Quervernetzung, welche über die Copolymerisation des Acrylnitrils mit einem Diacrylat stattfindet, gelang es, die mechanische Eigenschaft des PAN-Gels derart zu verändern, dass eine reversible Stauchung bzw. Streckung des Gels möglich ist.^[131] Eingesetzt wurde das erwähnte quervernetzte PAN-Gel zur simultanen Messung von RDCs und RCSAs.

Ähnlich zum ursprünglichen PAN-Gel kann lineares Polyethylenoxid (poly-9) mittels ionisierender Strahlung zum entsprechenden PEO-Gel vernetzt werden, welches ebenfalls in DMSO quillt (Abbildung 2.12).^[94] Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Polymergelen zeichnet sich das PEO-Gel besonders durch die Kompatibilität mit nahezu allen Lösungsmitteln und Analytklassen aus, weshalb es als universell einsetzbares Alignment-Medium gilt.^[94]

Ein altbekanntes Polymer, welches jedoch erst vor wenigen Jahren als Orientierungsmedium eingesetzt wurde, stellt das zu diesem Zweck von GIL entwickelte Polyhydroxyethylmethacrylat (PHEMA, poly-10) dar (Abbildung 2.12).^[91] Auch hier erfolgt die Quervernetzung über Diacrylate.

Im Gegensatz zu den zahlreichen SAG-Medien ist die Auswahl bei den DMSO-kompatiblen LLC-Medien deutlich beschränkt, wenn nicht sogar kaum vorhanden.^[20-22, 54] Bis auf wenige Ausnahmen sind in der Literatur kaum Orientierungsmedien bekannt, die eine LLC-Phase in reinem DMSO ausbilden.^[120, 133-134] Die meisten LLC-Phasen sind entweder für wässrige oder apolare Systeme ausgelegt, weshalb diese nur geringe Mengen DMSO dulden.

Für wässrige Systeme können sogenannte OTTING-Phasen eingesetzt werden. Diese enthalten amphiphile Mesogene, welche aus Alkyl- und Ethylenglycoleinheiten aufgebaut sind.^[101] Während die OTTING-Phasen häufig in der NMR-spektroskopischen Untersuchung von Biomakromolekülen Anwendung fanden, zeigten KLOCHKOV et al., dass sie auch kleine organische Moleküle in Gegenwart von DMSO orientieren können.^[135] Hierbei handelt es sich um Pentaethylglycolmonododecylether **12**, kurz $C_{12}E_5$, welches in Wasser eine flüssigkristalline Phase ausbildet und bei dem das flüssigkristalline Verhalten in einer Mischung aus D_2O und $DMSO-d_6$ im Verhältnis 1:1 weiterhin bestehen bleibt (Abbildung 2.14).^[135]

BERGER stellt ein weiteres Beispiel mit einer ähnlichen amphiphilen Verbindung, *N*-Dodecyl-*N*-methylpyrrolidiniumbromid **13** ($C_{12}MPB$), als Alignment-Medium vor (Abbildung 2.14).^[136] In diesem Fall bildet der ionische Pyrrolrest den hydrophilen Teil des Mesogens. Erst durch Mischung mit D_2O , Decanol und $DMSO-d_6$ im gleichen Verhältnis konnte eine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals im Deuteriumspektrum beobachtet werden, was die Ausbildung der LLC-Phase bestätigte. Die orientierenden Eigenschaften konnten anhand von *D*-Glucose gezeigt werden.

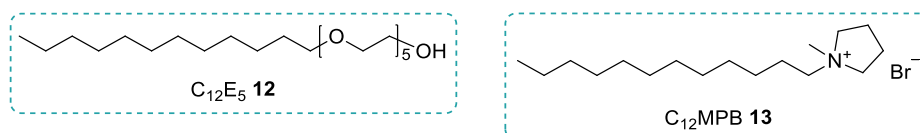


Abbildung 2.14: Darstellung der amphiphilen Verbindungen $C_{12}E_5$ **12** und $C_{12}MPB$ **13** als DMSO-kompatible LLC-Medien.

Im Bereich der Peptid-basierten chiralen LLC-Medien konnten THIELE et al. demonstrieren, dass das helikal-chirale Homopolypeptid Poly- γ -benzyl-L-glutamat (PBLG, poly-**14**), dessen Eignung als Alignment-Medium bereits in zahlreichen Anwendungen in apolaren Systemen bestätigt wurde, bestimmte Mengen an DMSO tolerieren kann (Abbildung 2.15).^[137] Dies ist nur der Fall, wenn hochmolekulares PBLG (HMW-PBLG) verwendet wird. Die Stabilität der in Chloroform gebildeten, flüssigkristallinen Phase bleibt bis zu einem DMSO-Anteil von ca. 30% erhalten. Die Menge an DMSO reichte zudem aus, sehr polare Analyten wie Hydrochloride zu lösen und zu orientieren, was in einer rein Chloroform-haltigen LLC-Phase nicht möglich wäre.

Auch die enantiodifferenzierende Fähigkeit des PBLGs ging durch die Zugabe von DMSO nicht verloren.

Ein Oligopeptid wurde von der Gruppe um LEI vorgestellt. Das von der Natur inspirierte AAKLVFF **15** gilt als das erste Alignment-Medium, welches flüssigkristallines Verhalten in reinem Methanol zeigt (Abbildung 2.15).^[138] Im Gegensatz zum PBLG setzt sich die LLC-Phase des Peptids **15** aus Nanoröhren basierend auf einer β -Faltblattstruktur zusammen. Wie in den obigen Beispielen auch sorgt nur ein Gemisch aus MeOD und DMSO- d_6 (70:30) für eine nennenswerte DMSO-Kompatibilität der Peptidphase.

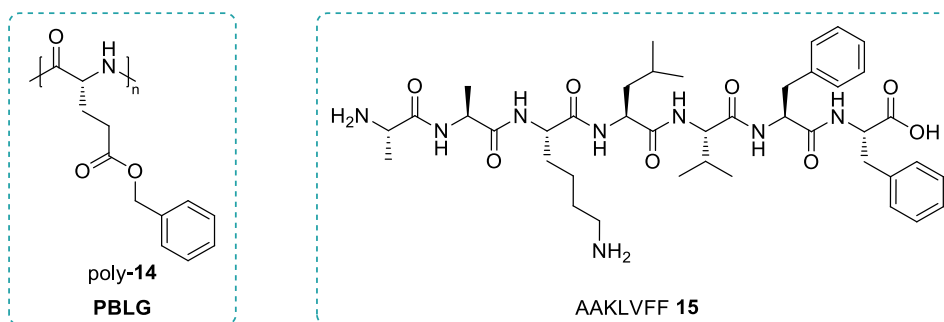


Abbildung 2.15: Darstellung des Polypeptids poly-14 und des Oligopeptids **15** als DMSO-kompatible LLC-Medien.^[137-138]

Eine neue Art der flüssigkristallinen Medien stellten LEI und GRIESINGER mit dem Einsatz von Graphenoxid (GO) vor (Abbildung 2.16 A).^[119] Dabei wurde gezeigt, dass unmodifizierte GO-Schichten als diskotische Mesogene fungieren und in Wasser LLC-Phasen ausbilden können. Den Phasen wurde zudem auch DMSO zugesetzt. Dabei konnte das Graphenoxid in einem DMSO-Wasser-Gemisch im Verhältnis von 1:1 dispergiert werden. Zudem wurde gezeigt, dass RDCs bis 20 Hz im Falle von Campher gemessen werden können, was für die erwünschte schwache Orientierung des Analyten durch das Graphenoxids spricht.^[119]

Um dem Ziel näher zu kommen, GO-basierte Medien in reinem DMSO einsetzen zu können, konnte das Graphenoxid erfolgreich weiterentwickelt werden.^[120] Mithilfe der *grafting-onto*-Strategie wurden die einzelnen GO-Schichten mit Polymerbürsten durch die Oberflächenpolymerisation von Trifluorethylmethacrylat **16** versehen, was die Dispersion in reinem DMSO ermöglichte (Abbildung 2.16 B). Im Vergleich zu unmodifiziertem Graphenoxid nimmt die kritische Konzentration des neuen GO-g-TFEMA zwar deutlich zu, jedoch bleiben die Orientierungseigenschaften erhalten. Zudem wird gezeigt, dass nun aromatische Analyten ohne weitere Probleme mittels hochauflöster NMR-Spektren untersucht werden können, da die vorigen π - π -Wechselwirkungen zwischen Analyt und GO aufgrund der Oberflächenpolymere unterbunden werden.^[120-121]

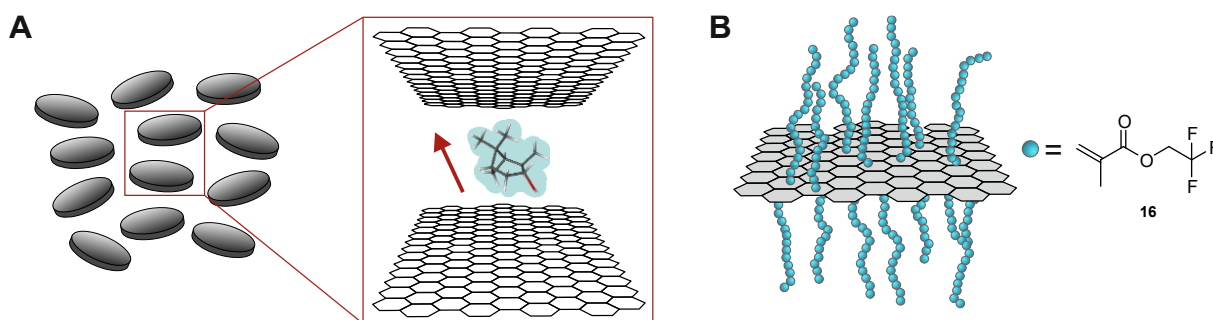


Abbildung 2.16: Schematische Darstellung der Graphenoxid-basierten LLC-Medien: (A) LLC-Phasen aus Graphenoxid-Schichten, welche als diskotische Mesogene fungieren und Analytmoleküle in einer Vorzugsrichtung orientieren (roter Pfeil) und (B) modifiziertes Graphenoxid GO-*g*-TFEMA, auf dessen Oberfläche Polymerbürsten basierend auf Methacrylat **16** via *grafting-onto*-Polymerisation angebracht wurden. Abbildungen angelehnt an Literatur.^[119-120]

Bis vor Kurzem war das GO-*g*-TFEMA mehrere Jahre lang das einzige Alignment-Medium, welches eine flüssigkristalline Phase in reinem DMSO ausbildet. In diesem Jahr (2020) wurden weitere Arbeiten der Gruppe um LEI et al. veröffentlicht, in denen zwei neue DMSO-kompatible LLC-Medien vorgestellt werden.^[133-134] Das erste Alignment-Medium CNC-*g*-AA **17** basiert auf modifizierten Cellulose-Nanokristallen (CNC), welches ähnlich zu GO-*g*-TFEMA ebenfalls eine stabile Dispersion in reinem DMSO bildet und flüssigkristalline Eigenschaften besitzt (Abbildung 2.17).^[133]

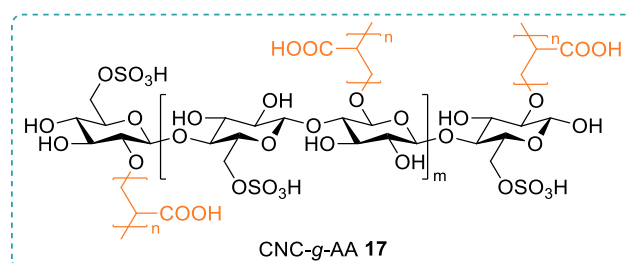


Abbildung 2.17: Darstellung des Cellulose-basierten LLC-Mediums CNC-*g*-AA **17**, auf dessen mit Schwefelsäure behandelte Oberfläche Polymerbürsten aus Acrylsäure (orange) via *grafting-onto*-Polymerisation angebracht wurden.^[133]

Hierbei wurde die Cellulose mittels Schwefelsäure hydrolisiert und anschließend über eine freiradikalische *grafting-onto*-Polymerisation mit Polymerbürsten aus Acrylsäure versehen, welche für die DMSO-kompatible Eigenschaft des Mediums verantwortlich sind. Neben der Herstellung des Mediums konnte zudem demonstriert werden, dass CNC-*g*-AA **17** nicht nur orientierende Eigenschaften besaß, sondern auch kaum störende Rest-Signale in den jeweiligen Analyten-Spektren verursachte, was dessen Einsatz als DMSO-kompatibles Alignment-Medium besonders attraktiv macht.^[133]

Das zweite von LEI et al. entwickelte LLC-Medium stellt das L-Valin- und L-Lysin-basierte, amphiphile Oligopeptid **18** (OPA, engl. *oligopeptide amphiphile*) dar (Abbildung 2.18).^[134]

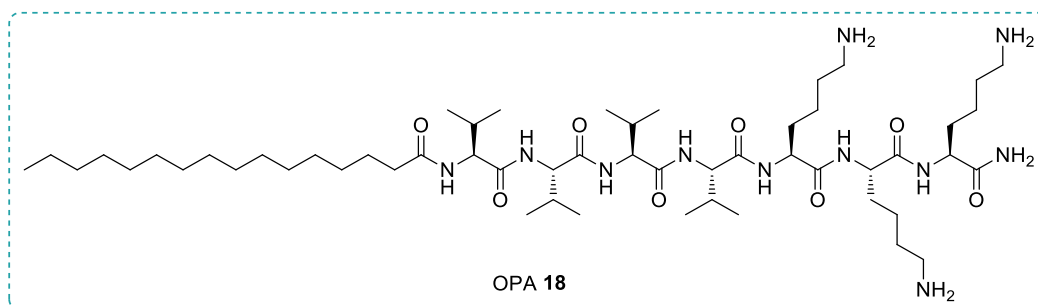


Abbildung 2.18: Darstellung des amphiphilen Oligopeptids OPA 18.^[134]

Das Besondere an Oligopeptid **18** ist die Fähigkeit, flüssigkristalline Phasen mit einer erstaunlich niedrigen kritischen Konzentration von bis zu 1% in unterschiedlichen Lösungsmitteln wie DMSO- d_6 , Methanol- d_4 und D_2O ausbilden zu können. Anhand von unterschiedlichen Analyten konnte zudem die orientierende Eigenschaft in reinem DMSO unter Beweis gestellt werden. Allerdings konnte am Beispiel von Campher keine nennenswerte Enantiodifferenzierung festgestellt werden.^[134]

Die erwähnten, von LEI entwickelten LLC-Medien sind bisher die einzigen LLC-Medien, die in reinem DMSO eingesetzt werden können. Dass diese Medien auf andere Strukturklassen bzw. -motiven und nicht auf klassische, häufig eingesetzte helikal-chirale Polymere zurückgehen, weist möglicherweise auf die Herausforderungen bei der Entwicklung DMSO-kompatibler LLC-Polymere hin, welche im Folgenden näher erläutert werden.

Die meisten LLC-Medien basieren auf synthetischen Polymeren mit der Fähigkeit, sekundäre Überstrukturen wie Helices bzw. Aggregate bilden zu können. Ohne solche stabilen Strukturen können die Polymere nicht als stäbchenförmige Mesogene fungieren. Genau an dieser Stelle liegt die Herausforderung, wenn es um die DMSO-Verträglichkeit der Polymere geht. Die helikale Struktur der bisher erwähnten LLC-Polymere wird hauptsächlich über intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. DMSO wiederum ist bekannt dafür, H-Brücken jeglicher Art zu unterbrechen. Dies könnte zumindest ein Grund sein, dass noch keine DMSO-kompatible, helikal-chirale LLC-Medien existieren. Zudem tritt eine weitere Schwierigkeit auf. Um überhaupt LLC-Phasen ausbilden zu können, muss das entsprechende Polymer gut in DMSO löslich sein. Dies stellt keinen trivialen Aspekt dar, da die meisten bislang als Alignment-Medien eingesetzten Polymere ein stark apolares Rückgrat bestehend aus Kohlenwasserstoffen besitzen, die eine DMSO-Löslichkeit erschweren.

Da im Bereich der flüssigkristallinen Alignment-Medien häufig synthetische, helikal-chirale Polymere Anwendung finden, werden diese im folgenden Kapitel umrissen, wobei die Klasse der Polyisocyanate eine besondere Rolle einnimmt, da der synthetische Aspekt der vorliegenden Dissertation darauf basiert.

2.3 Synthetische helikal-chirale Polymere

2.3.1 Klassifizierung

Die helikale Struktur stellt ein wichtiges Motiv der Natur dar, welches beispielsweise in der DNS und in Proteinen wiederzufinden ist. Das Besondere hierbei ist, dass eine Helix Eigenschaften wie Chiralität und Stereoregularität aufweist, worauf viele biologische Prozesse beruhen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in den letzten Jahrzehnten ein Fokus auf die Entwicklung synthetischer Polymere gelegt wurde, welche helikale Sekundärstrukturen ausbilden können. Das Anwendungsspektrum derartiger Polymere erweist sich als vielfältig. Während das Interesse für synthetische helikale Polymere anfangs zur Nachahmung biologischer Makromoleküle geweckt wurde, geht der Trend zu neuartigen Materialien, die meist auf den Fähigkeiten der (Selbst-)Aggregation zu übergeordneten Strukturen und der molekularen Erkennung basieren. Letzteres ermöglicht die Anwendung helikaler Polymere beispielsweise als Säulenmaterial zur Enantiomerentrennung mittels HPLC^[139-141] oder als Katalysatoren^[142-148] in der asymmetrischen Synthese.

Die helikale Struktur solcher Polymere wird durch das Polymerrückgrat bzw. von der Polymerhauptkette gebildet. Anhand der Stabilität der entsprechenden Helices können die Polymere entweder der Klasse der statischen oder der dynamischen Polymere zugeordnet werden (Abbildung 2.19). Statische Polymere weisen eine rigide Helix auf, welche nur eine der beiden möglichen Gangrichtungen annimmt. Charakteristisch hierfür ist eine hohe Helix-Inversionsbarriere, die eine Umwandlung eines bestehenden Drehsinns in die jeweils andere über den gesamten Bereich der Helix erschwert. Zu den statischen Polymeren zählen unter anderem sterisch überfrachtete Poly(triaryl)methacrylate wie poly-**19**^[149-151] und Polychloral poly-**20**.^[152-153] Im Gegensatz dazu sind bei dynamischen Polymeren beide Gängigkeiten abschnittsweise in der Helix vorhanden. Die Stellen entlang des Polymerrückgrats, an denen die Inversionen des Drehsinns stattfindet, werden als Umkehrpunkte bezeichnet. Je mehr Umkehrpunkte sich in der helikalen Struktur befinden, desto mehr verliert die Helix an Stabilität und Steifigkeit. Vertreter für dynamische Polymere sind beispielsweise Polyisocyanate poly-**21**^[154-156] und Polysilane poly-**22**.^[157] Obwohl bestimmte Polymere auf ihre helikalen Eigenschaften hin untersucht wurden, ist eine strenge und vor allem allgemein gültige Unterteilung der Polymerklassen schwer machbar, was sich in der Uneinigkeit der Literatur

widerspiegelt.^[158-161] Polymerklassen wie Polyisocyanate poly-23^[162], Polychinoxaline poly-24^[163], Polyguanidine poly-25^[164-165] und Polyacetylene poly-26^[166-167] bilden ebenfalls helikale Sekundärstrukturen aus. Jedoch hängt hier die helikale Stabilität stark davon ab, welche Substituenten die zugrundeliegenden Monomere tragen. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Monomere mit sterisch anspruchsvollen Resten oder mit H-Brücken bildenden Gruppen die einzelnen Windungen einer Helix fixieren können, wodurch die Inversionsbarriere deutlich erhöht werden kann.^[158-159]

Eine Einordnung, welche der erwähnten Polymere eher eine hohe oder eine niedrige Inversionsbarriere zeigen, wird von YASHIMA vorgenommen, welche in der folgenden Abbildung dargestellt wird.^[168]

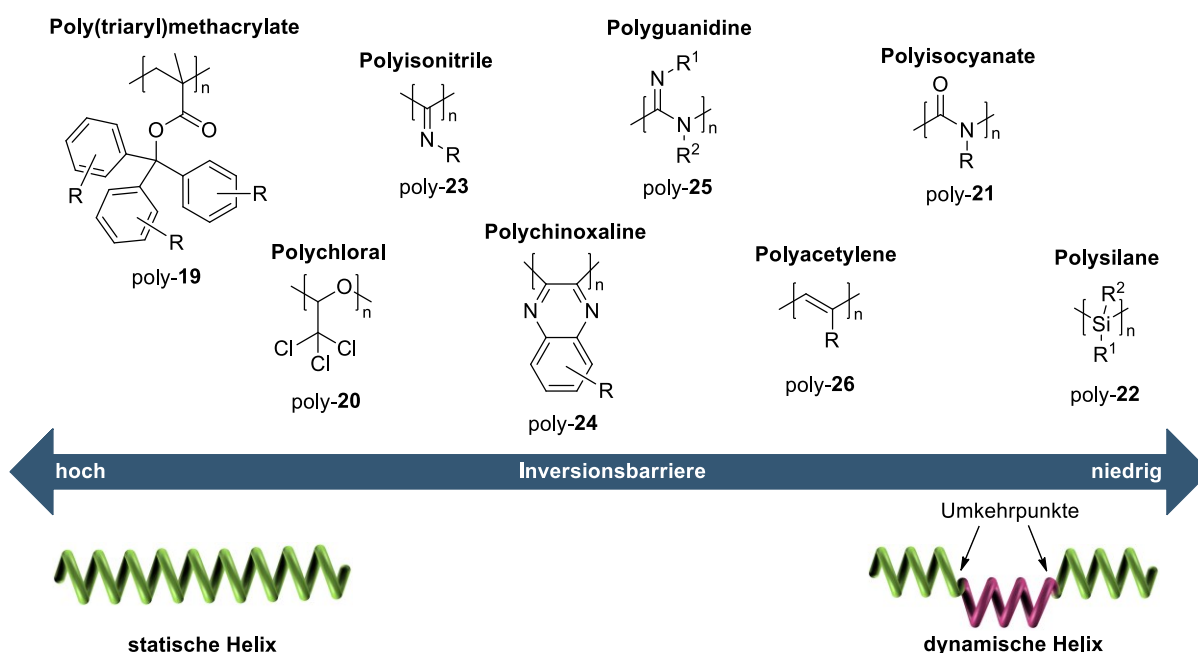


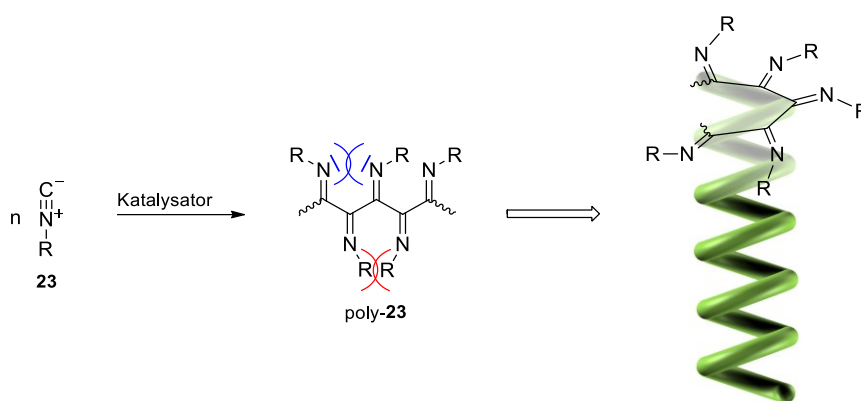
Abbildung 2.19: Vertreter für unterschiedliche helikal-chirale Polymerklassen, welche in Anlehnung an YASHIMA zwischen der statischen und dynamischen Helix eingeordnet wurden. Abbildung angelehnt an die Literatur.^[168]

2.3.2 Polyisotrile

2.3.2.1 Eigenschaften

Polyisotrile poly-**23**, auch Polyisocyanide genannt, bestehen aus einem Imin-basierten Polymerrückgrat, welches aus organischen Substituenten tragenden Isonitrilmonomeren **23** gebildet wird. Ende der sechziger Jahren gelang es MILLICH et al. erstmals, sterisch anspruchsvolle Isonitrile unter sauren Bedingungen zu polymerisieren, womit der Grundstein zur Synthese von Polyisotrilen gelegt wurde.^[169-170] Mithilfe weiterführender Untersuchungen konnten NOLTE et al. zeigen, dass aus dem achiralen Monomer *tert*-Butylisonitril ein statisches Polymer mit helikal-chiraler Sekundärstruktur entsteht, bei dem beide Helixformen, also die M- und die P-Helix, als „Racemat“ vorliegen.^[171]

Polyisotrile weisen einige strukturelle Besonderheiten auf, welche als strukturelle Ursache für die Fähigkeit, helikal-chirale Überstrukturen auszubilden, aufgeführt werden können. Da die Polymerisation über den Kohlenstoff des Isonitril-Monomers erfolgt, trägt folglich jedes C-Atom im Polymerrückgrat einen Substituenten. Der sterische Anspruch der in unmittelbarer Nähe liegenden Seitenketten im Polymerrückgrat führt dazu, dass die Rotation um die C-C-Einfachbindung eingeschränkt und somit eine lineare Konformation (*all-s-trans*) der Polymerkette erschwert wird. Des Weiteren kommt es aufgrund des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom zu *N-N*-repulsiven Wechselwirkungen zwischen den benachbarten Kernen, weswegen eine planare Polymerstruktur ebenfalls verhindert wird. In zahlreichen Arbeiten über Polyisotrile wird hauptsächlich eine 4_1 -Helix beschrieben, welche eine helikale Konformation mit vier Wiederholungseinheiten pro Windung darstellt (Schema 2.4). Dabei bezieht sich die Struktur der 4_1 -Helix auf das „innere“ Imin-Polymerrückgrat, dessen Gangrichtung unter anderem mithilfe von AFM-Aufnahmen und CD-Spektren zugeordnet wurden.^[162, 168, 172-180] Aktuellere Arbeiten zeigen jedoch, dass neben der „inneren“ helikalen Konformation eine „äußere“, über die Seitenketten der Wiederholungseinheiten gebildete, ebenfalls helikale Konformation existiert, die sich im Drehsinn verglichen zum Polymerrückgrat unterscheiden kann, weshalb eine optische Zuordnung der Gangrichtung insbesondere mittels AFM-Aufnahmen mit Vorsicht zu betrachten ist.^[181-185]



Schema 2.4: Polymerisation von Isonitrilmonomeren **23** zum entsprechenden Polyisonitril poly-**23**. Aufgrund der abstoßenden *N-N*-repulsiven Wechselwirkungen (blau) und der sterisch anspruchsvollen Reste (rot) wird eine helikale Konformation begünstigt.

Während die erwähnten Faktoren wie z.B. der sterische Anspruch der Polymerseitenketten in manchen Fällen ausreichen, um eine stabile helikale Struktur zu erhalten, kann dies durch gezieltes Monomerdesign unterstützt werden. Inspiriert von Biomakromolekülen haben sich intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zur Fixierung bzw. Stabilisierung der Helix als besonders nützlich und teilweise sogar notwendig erwiesen, was in den zahlreichen Arbeiten der Gruppen um NOLTE und YASHIMA zu diesem Sachverhalt demonstriert wird.^[162, 186] Als besonders vorteilhaft für die Ausbildung stabilisierender H-Brücken hat sich die Verwendung von Aminosäuren und ihrer Derivate gezeigt. Hierbei sind die Amidgruppen in der Polymerseitenkette von hoher Relevanz, da sie zugleich als H-Brücken-Donor sowie -Akzeptor fungieren können. Ist eine Amidbindung in jeder Wiederholungseinheit eines helikalen Polyisonitrils vorhanden, können sich H-Brücken zwischen denjenigen Monomeren ausbilden, welche aufgrund der helikalen Windungen übereinanderliegen. Bei einer 4_1 -Helix beispielsweise findet die Wechselwirkung zwischen Monomeren in einem Abstand von vier Wiederholungseinheiten statt. Durch die H-Brücken werden die einzelnen Windungen miteinander derart fixiert, sodass eine Entwindung der Helix erschwert wird (Abbildung 2.20).

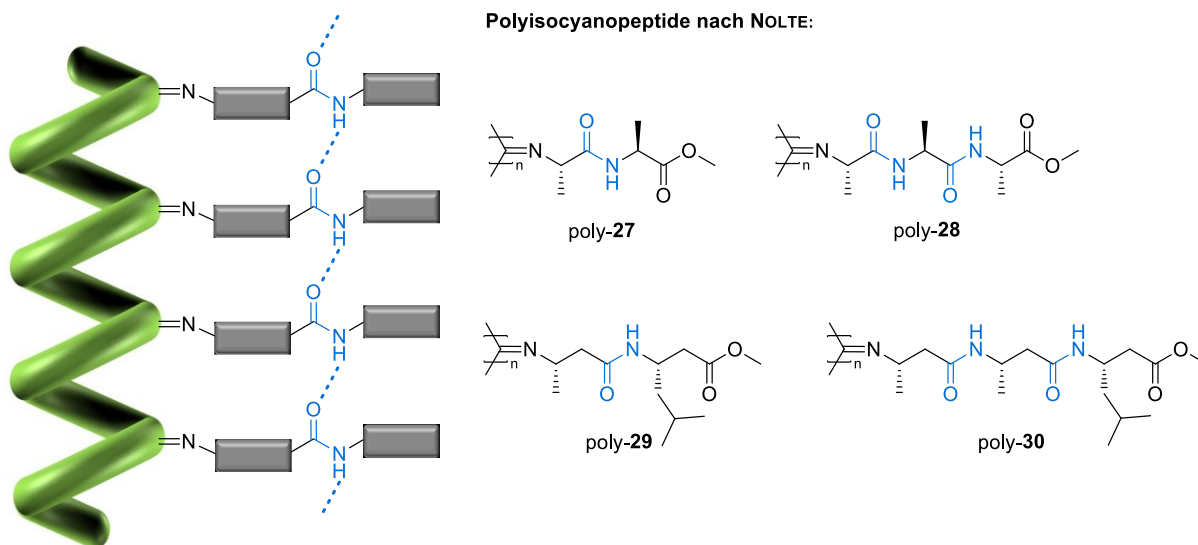


Abbildung 2.20: Vereinfachte Darstellung des intramolekularen Wasserstoffbrückennetzwerkes in Polyisonitrilen, welches über Amidbindungen (blau) gebildet wird, sowie ausgewählte Beispiele für Aminosäureenthaltende Polyisocyanopeptide, welche von NOLTE et al. entwickelt wurden.^[177, 187-189]

NOLTE et al. stellten diese Befunde an sogenannten Polyisocyanopeptiden fest, dessen Wasserstoffbrücken aus Alanin-basierten Dipeptiden aufgebaut werden (Abbildung 2.20).^[177] Mithilfe der Rasterkraftmikroskopie konnte bei Polyisonitril poly-27 eine höhere Persistenzlänge ($q=76$ nm), also eine höhere Steifigkeit in der Helix, als bei der Doppelhelix der DNA ($q=53$ nm) ermittelt werden, was auf die Amidbindung der peptidischen Seitenkette zurückgeführt werden konnte.^[187] Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein größeres Wasserstoffbrücken-Netzwerk gebildet wird, wenn eine weitere Alanin-Einheit in der Seitenkette hinzugefügt wird. Aufgrund des Tripeptids in poly-28 ordnen sich die Seitenketten derart an, dass β -Faltblattstrukturen resultieren.^[189] Ähnliche Beobachtungen konnten anhand der Polyisonitrile poly-29 und poly-30 gemacht werden, deren Di- bzw. Tripeptide aus β -Aminosäuren für flexiblere bzw. dynamischere Seitenketten und für eine flexiblere Anordnung der H-Brückenbildner sorgen.^[188] Sowohl bei den α - als auch bei den β -Aminosäure enthaltenden Polymeren sind die resultierenden H-Brücken-Netzwerke so stark, dass üblicherweise verwendete Denaturierungsadditive wie Methanol und DMSO die H-Brücken nicht aufbrechen können. Erst durch Einwirkung starker Säuren wie Trifluoressigsäure kommt es zu einem Einbruch der helikalen Struktur.^[162]

Dass die über Amidbindungen vermittelten Wasserstoffbrücken für die Rigidität eines helikalen Polyisonitrils essentiell sind, konnten auch YASHIMA et al. bestätigen.^[178-180] Hierzu wurden zwei para-substituierte Polyarylisonitrile miteinander verglichen (Abbildung 2.21).

Polyarylisotrile nach YASHIMA:

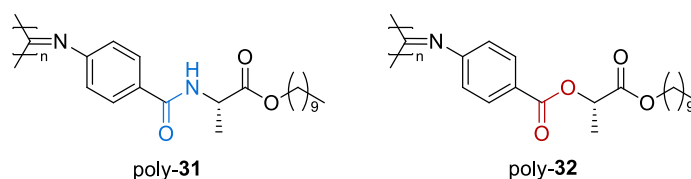


Abbildung 2.21: Darstellung des Amidgruppe enthaltenden Polyisocyanids poly-31 und des Estergruppe enthaltenden Polyisocyanids poly-32.^[178-180]

Die Monomerseitenkette von poly-31 wird von L-Alanin abgeleitet, welches die stabilisierende Amidbindung enthält. Beim zweiten Polymer poly-32 wird die Amidgruppe durch eine Estergruppe ersetzt, welche aus der strukturell verwandten L-Milchsäure gebildet wird. Während bei poly-31 eine äußerst hohe Persistenzlänge von $q=220$ nm festgestellt werden konnte, nimmt die Helixstabilität bei poly-32 mit $q=30.8$ nm drastisch ab.^[180] Als Fazit bleibt es bei der Aussage, dass Funktionalitäten, die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ermöglichen, zu den stabilisierenden Faktoren helikaler Überstrukturen zählen.

Neben den Wasserstoffbrückenbindungen können auch andere Wechselwirkungen genutzt werden, um eine helikale Konformation zu stabilisieren. Ein Beispiel stellt das funktionalisierte Polyisocyanopeptid poly-33 dar, dessen Seitenketten unter anderem aus Perylen-Einheiten bestehen (Abbildung 2.22).^[190] Durch Ausrichtung des aromatischen Systems der einzelnen Perylen-Chromophore (Abbildung 2.22, rot) können zusätzlich intramolekulare π - π -Stapelwechselwirkungen stattfinden. Dies führt zu einer Verbesserung der helikalen Rigidität, welche sogar bei Temperaturen von bis zu 180°C erhalten bleibt.^[186]

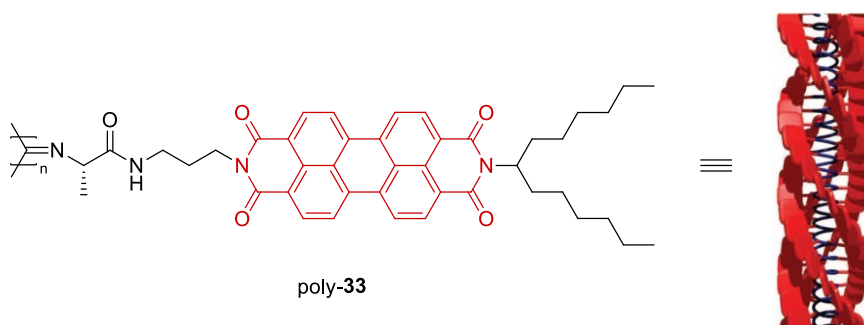
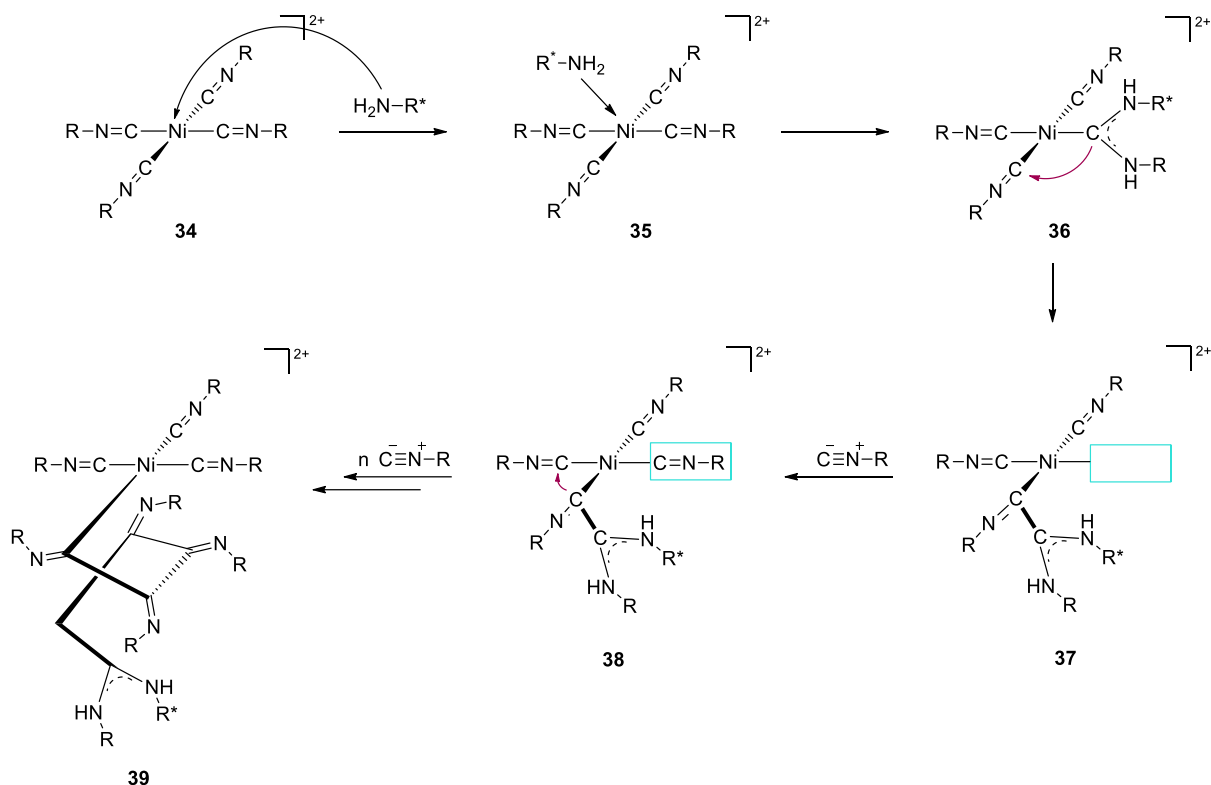


Abbildung 2.22: Darstellung von poly-33, welches intramolekulare π - π -Stapelwechselwirkungen über die Perylen-Einheiten (rot) der Monomerseitenkette ausbildet, die einen großen Beitrag zur helikalen Stabilität leisten. Abbildung entnommen aus der Literatur.^[190]

Wie schon im vorigen Kapitel (Kap. 2.3.1) beschrieben, hängt die Anzahl an Helix-Umkehrpunkten, welche sich über die Länge des Polymerrückgrats befinden, stark mit der Rigidität des helikalen Polyisocyanids zusammen. Eine minimale Anzahl an Umkehrpunkten bedeutet, dass ein stabiles Polyisocyanid entsteht, welches entweder einen rechts- oder einen

linksgängigen Drehsinn vollständig bzw. bevorzugt aufweist. Die Gängigkeit ist also ein essentieller Parameter, welcher durch diverse Faktoren gesteuert werden kann. Zum einen kann sie durch die chemische Struktur des Monomers bzw. der Wiederholungseinheit beeinflusst werden. Dabei spielen chirale Strukturelemente zur Induktion eines bevorzugten Drehsinns, sowie funktionelle Gruppen, die aufgrund von intramolekularen, attraktiven Wechselwirkungen eine bevorzugte helikale Konformation stabilisieren, eine große Rolle. Zum anderen können äußere Einflüsse wie Katalysator, Temperatur, Lösungsmittel und (chirale) Zusätze den Drehsinn vorgeben, welcher während oder nach der Polymerisation gebildet wird.^[162]

Der Ablauf der Polymerisation gibt Aufschluss darüber, wie die Helixgängigkeit zustande kommen kann. Die Polymerisation zu Polyisonitrilen wird meist mithilfe von Übergangsmetallkomplexen katalysiert. Zu den einfachsten und effektivsten Katalysatoren zählen Nickelbasierte Systeme, für die NOLTE et al. den sogenannten *merry-go-round*-Mechanismus postuliert haben, welcher später auch auf andere Katalysatorsysteme übertragen werden konnte (Schema 2.5).^[175] Dabei bildet sich zunächst der quadratisch-planare Komplex **34**, bei dem das Ni(II)-Kation von vier Isonitrilmonomeren koordiniert wird. Durch die Zugabe eines Nukleophils, hier ein primäres Amin, wird der Ni-Komplex **35** aktiviert. Die Initiierung der Polymerisation erfolgt durch den Angriff desamins an einem der vier Monomerliganden, sodass ein Carben-ähnlicher Zwischenstufe (**36**) resultiert. Der Carben-ähnliche Ligand kann nun eines der beiden benachbarten Monomere angreifen. Bei Einsatz von chiralen Monomeren oder Katalysatoren/Initiatoren wird eine der beiden Richtungen bevorzugt. Ist das gesamte System achiral, kann die Polymerisation in beide Richtungen gleichermaßen stattfinden und es entsteht ein racemisches Gemisch aus *M*- und *P*-Helices. Aufgrund der Insertion des Carben-artigen Liganden in die nächste Metall-Monomer-Bindung entsteht eine freie Koordinationsstelle (**37**), welche wieder durch ein weiteres Isonitrilmonomer besetzt wird (**38**). Die Polymerisation findet um das Nickelzentrum rotierend statt, wobei ein Zyklus mit einer Windung der 4_1 -Helix gleichgesetzt werden kann (**38**). Zwar kann die Richtung am Metallzentrum, in welche die Insertion weiterer Monomere erfolgt, die Gängigkeit der resultierenden Helix vorgeben, jedoch kann das Polyisonitril auch den entgegengesetzten Drehsinn annehmen, wenn dieser thermodynamisch begünstigt ist.



Schema 2.5: Ni(II)-vermittelte Polymerisation von Isonitrilen via *merry-go-round*-Mechanismus.^[175]

Die Metall-katalysierten Polymerisationen gelten als lebende Polymerisation, da das Kettenende solange aktiv bleibt, bis ein Elektrophil z.B. in Form eines protischen Lösungsmittels zugegeben wird, wodurch die Polymerisation abgebrochen wird. Der lebende Charakter eröffnet neue Möglichkeiten zur Herstellung diverser Copolymere mit definierten Architekturen. So ist es beispielsweise möglich, nach vollständiger Umsetzung eines Monomers ein weiteres Monomer hinzuzufügen, wodurch Polyisonitril-Blockcopolymere gebildet werden können.^[162]

Als Katalysatoren werden hauptsächlich Übergangsmetall-Komplexe eingesetzt (Abbildung 2.23). Darunter fallen Ni(II)-Salze wie z.B. NiCl₂·6H₂O **40** und Ni(ClO₄)₂·6H₂O **41**, die zu den am häufigsten verwendeten Katalysatoren zählen.^[162, 191-192] Dies kann zum einen auf die leichte und kostengünstige Verfügbarkeit und zum anderen auf die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen zurückgeführt werden, wodurch eine Vielzahl an strukturell unterschiedlichen Isonitrilen polymerisiert werden kann. Alternativ verwenden die Gruppen um ONITSUKA und WU ein- und zweikernige Pd- bzw. Pd-Pt-Komplexe in der Synthese von Polyisonitrilen.^[162, 193-195] Hierbei erfolgt die Polymerisation ebenfalls nach einem Insertions-Migrations-Mechanismus. Ein vielversprechender Vertreter ist der heteronukleare Pd-Pt-Katalysator **43**, welcher sich besonders für die Polymerisation von Arylisonitrilen eignet.^[193] Zudem konnte gezeigt werden, dass Polymere mit besonders schmalen Molmassenverteilungen im Vergleich zu den anderen Katalysatoren erhalten werden können. Diesen positiven Eigenschaften von **43** steht jedoch dessen aufwendige Synthese sowie seine Luftempfindlichkeit

entgegen. Um diese Probleme zu umgehen, wurde der ähnlich aktive Katalysator **44** entwickelt, welcher aus einem luftstabilen, einkernigen Pd-Komplex besteht.^[195] Dieser ermöglicht eine kontrollierte lebende Polymerisation, bei der auch sterisch anspruchsvolle Aryl- sowie Alkylisonitrile umgesetzt werden können. Zur selben Klasse an Übergangsmetallkatalysatoren zählt auch der Rhodium-Komplex **45**.^[196-197] Dieser hat die Besonderheit, ortho-substituierte Arylisonitrile polymerisieren zu können, was mit den anderen Metallkomplexen kaum möglich ist.

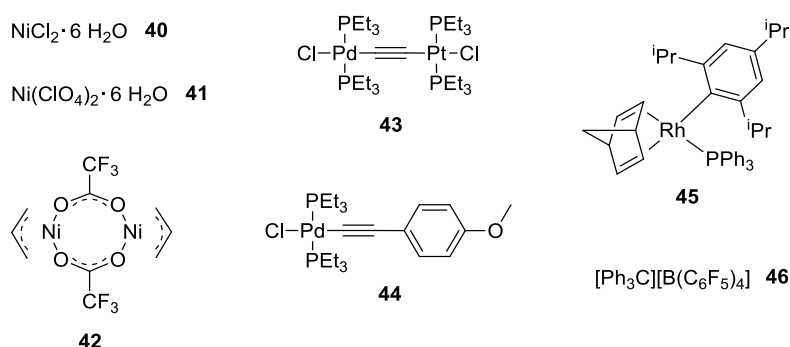


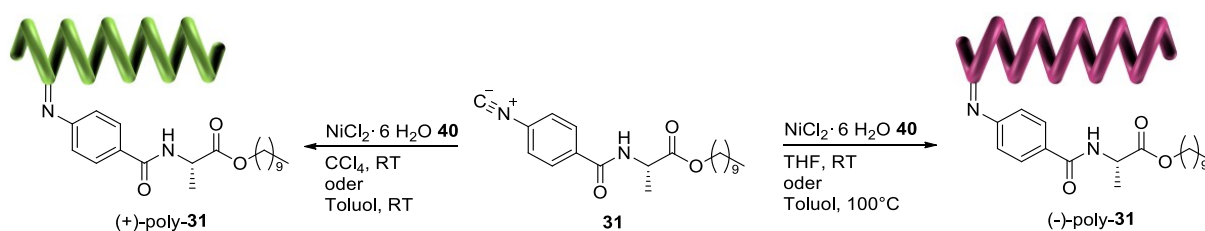
Abbildung 2.23: Ausgewählte Beispiele für Katalysatoren, die zur Polymerisation von Isonitrilen eingesetzt werden.^[162, 191-197]

Neben den Übergangsmetall-haltigen Verbindungen können auch Säuren als Katalysatoren verwendet werden, mit deren Hilfe die Polymerisation nach einem kationischen Mechanismus verläuft. MILLICH konnte dies schon zeigen, als die ersten Polyisonitrile mithilfe eines Säure-beschichteten, satinierten Glasgefäßes erhalten wurden.^[169] Viele Jahre später konnte NOLTE demonstrieren, dass Trifluoressigsäure in katalytischen Mengen zur Herstellung von Polyisocyanopeptiden eingesetzt werden kann.^[198] Allerdings ist hier Vorsicht geboten, da bei einer erhöhten Säurekonzentration sowohl das Isonitrilmonomer cyclisieren als auch die helikale Überstruktur durch Unterbrechung der H-Brücken zusammenbrechen kann.^[198-199] Neben den Brønsted-Säuren konnten auch Lewis-Säuren wie Bortrifluorid die Polymerisation von Isonitrilen katalysieren.^[200]

Kürzlich wurde ein weiterer metallfreier Katalysator von YAN et al. entwickelt.^[201] Mithilfe des kommerziell erhältlichen Salzes **46** konnten erstmals hochmolekulare, stereoreguläre Polyarylisonitrile ohne metallische Verunreinigungen synthetisiert werden, wodurch das Anwendungsgebiet der Polyisonitrile auf den biomedizinischen Bereich erweitert werden konnte. Eine Steigerung der Katalysatoraktivität konnte erzielt werden, indem der Polymerisation Triisobutylaluminium als Additiv zugegeben wird.^[202] Während der Einsatz von sterisch anspruchsvollen oder Estergruppen enthaltenden Arylisonitrilen in der Polymerisation untersucht wurde, gibt es kein Anzeichen dafür, dass die Kompatibilität des Salzes **46** mit

anderen funktionellen Gruppen wie Amiden getestet wurde. Dies bezüglich wird auf eigene Versuche verwiesen, welche in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben werden.

Die Polymerisationsbedingungen, unter denen auch die Wahl des Katalysators fällt, sind maßgeblich für die Gangselektivität in der Synthese stereoregulärer Polyisonitrile. Im Falle von Polyisonitrilen mit chiralen Seitenketten spielen Polymerisationsparameter wie Temperatur und Lösungsmittel eine große Rolle. Je nachdem, welche Bedingungen gewählt werden, kann die Helixgängigkeit zwischen der kinetisch gebildeten (KCC, engl. *kinetically controlled conformation*) und der thermodynamisch bevorzugten Helix (TCC, engl. *thermodynamically controlled conformation*) variieren.^[162, 203-204] YASHIMA konnte den Einfluss der erwähnten Parameter auf die Polymerisation und die damit verbundene Helixinversion am Beispiel chiraler, enantiomerenreiner Isonitrile bestätigen.^[178-179] Hierfür wurde das L-Alanin enthaltende Monomer **31** mittels Nickelchlorid-Hexahydrat unter unterschiedlichen Bedingungen polymerisiert (Schema 2.6). Es konnte gezeigt werden, dass in apolaren Lösungsmitteln bei RT die kinetisch kontrollierte Helix gebildet wird. Im Gegensatz dazu konnten mittels polarer Lösungsmittel wie THF oder einer hohen Temperatur von 100°C, helikale Strukturen mit entgegengesetzten Drehsinn erhalten werden. Die Absolutkonfiguration der Aminosäure bleibt dabei intakt. Dies wird auf die vorhandenen Wasserstoff-Brücken zurückgeführt, die bei polaren Medien und hohen Temperaturen aufgebrochen und neu gebildet werden können, was zur thermodynamisch stabilen, helikalen Konformation (TCC) führt. An dieser Stelle sei das sogenannte *Annealing* erwähnt, bei dem ein durch H-Brücken stabilisiertes Polyisonitril, meist nach der Polymerisation als KCC vorliegend, thermisch behandelt wird. Dabei wird das Polymer in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend einer hohen Temperatur, z.B. in Toluol bei 100°C, ausgesetzt. Dies führt dazu, dass die während der Polymerisation gebildeten H-Brücken aufgebrochen und bei derjenigen Konformation neu gebildet werden, die thermodynamisch stabil ist.^[162]

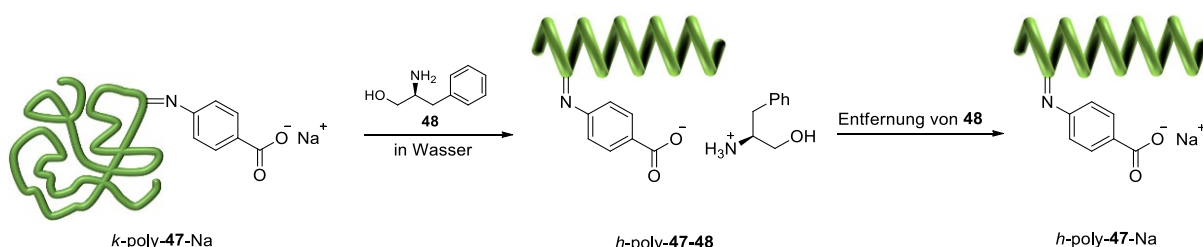


Schema 2.6: Ni(II)-vermittelte Polymerisation von L-Alanin-basiertem Isonitril **31** unter unterschiedlichen Bedingungen, bei der beide Helixgängigkeiten bevorzugt gebildet werden können.^[178]

Um einen der beiden möglichen Drehsinne in einem helikalen Polyisonitril zu induzieren, gibt es prinzipiell drei Strategien: Die erste Strategie beinhaltet die Polymerisation eines chiralen, enantiomerenreinen Isonitrilmonomers mithilfe eines achiralen Katalysators. Die bisher erwähnten Beispiele beruhen auf dieser Strategie. Wird ein Racemat polymerisiert, werden auch die entsprechenden helikalen Überstrukturen als Racemat gebildet.

Die zweite Möglichkeit besteht darin, die Polymerisation achiraler Monomere „chiral zu initiieren“. Gemäß dem *merry-go-round*-Mechanismus kann ein chirales Amin als Nukleophil eingesetzt werden, welches den Ni-Komplex aktiviert und die Gangrichtung auf das erste sowie indirekt auf weitere Monomere überträgt. Eines der ersten Beispiele hierfür lieferte NOLTE mit der Ni(II)-katalysierten Polymerisation von *tert*-Butylisonitril in Gegenwart von (*S*)-Phenethylamin.^[191] Die Sekundärstruktur des resultierenden Polyisonitrils konnte der P-Helix eindeutig zugeordnet werden, wohingegen der Einsatz des (*R*)-konfigurierten Enantiomers zur Bildung der M-Helix führte. Neben der Verwendung von chiralen Nukleophilen können auch chirale Polyisonitrilblöcke als sogenannte Makroinitiatoren fungieren. Aufgrund des lebenden Charakters der Metall-katalysierten Polymerisation kann ein achirales Monomer mit einem stereoregulären Polyisonitril copolymerisiert werden, wodurch die Helixgängigkeit des Makroinitiators die Gangrichtung des achiralen Monomers bestimmt.^[205-206]

Die dritte Variante bezieht sich ebenfalls auf Polymere basierend auf achiralen Isonitril-Monomeren, jedoch wird hier die Gängigkeit nach erfolgter Polymerisation durch externe chirale Additive induziert. Basierend auf Säure-Base-Wechselwirkungen konnte YASHIMA zeigen, dass in dem als Knäuel vorliegenden Polyisonitril *k*-poly-**47**-Na durch Zugabe des chiralenamins **48** ein bevorzugter Drehsinn induziert werden konnte (Schema 2.7).^[207-208] Zusätzlich konnte demonstriert werden, dass der helikale Drehsinn selbst nach Entfernung des Amins, durch Fällung in THF, intakt bleibt, was als *memory*-Effekt bezeichnet wird.



Schema 2.7: Darstellung des *memory*-Effektes anhand des Knäuel-artigen Polyisonitrils *k*-poly-**47**-Na, welches durch Zugabe des chiralen Amins **48** eine helikale Konformation (*h*-poly-**47**-Na) erhält. Die helikale Vorzugsrichtung bleibt auch nach Entfernen von Amin **48** erhalten. Abbildung reproduziert nach Literatur.^[208]

Um herauszufinden, ob ein Polyisocyanat eine helikale Überstruktur ausbildet und wie stark die Helix ausgeprägt ist, können chiroptische sowie bildgebende Analytikmethoden eingesetzt werden. Da die Helix selbst einen chiralen Körper darstellt, kann bei ihrer Anwesenheit im Vergleich zum entsprechenden Monomer ein Unterschied in den chiroptischen Eigenschaften festgestellt werden. Werden beispielsweise die Drehwerte eines Monomers und des entsprechenden Polyisocyanats mit helikaler Sekundärstruktur betrachtet, weist der Drehwert des Polymers aufgrund der helikalen Chiralität einen wesentlich höheren Drehwertbetrag auf als der des dazugehörigen Monomers. Allerdings muss ein hoher Drehwertbetrag die Bildung einer Helix nicht bestätigen, da hierfür durchaus andere Ursachen wie z.B. die Entstehung anderer chiraler Überstrukturen bzw. Aggregate denkbar wären.

Eine gängige Analytikmethode, mit dessen Hilfe die helikale Struktur charakterisiert werden kann, ist die CD-Spektroskopie. Dabei kann der COTTON-Effekt, welcher durch den $n-\pi^*$ -Übergang des iminischen Polyisocyanatrückgrats verursacht wird, bei einer Wellenlänge von 240-400 nm beobachtet werden.^[174] Der Effekt verhält sich charakteristisch für die helikale Konformation der Polymerhauptkette.^[174, 176] Eine Unterscheidung der beiden Helixgängigkeiten ist dadurch möglich, dass sie sich in einem Vorzeichenwechsel im CD-Spektrum unterscheiden. Bei Vorliegen beider Drehsinne zu gleichen Anteilen, mittelt sich der COTTON-Effekt zu null. Mithilfe der CD-Spektroskopie kann also festgestellt werden, ob ein Polyisocyanat einen bevorzugten Drehsinn aufweist, allerdings kann damit allein nicht bestimmt werden, welche Helix, also M- oder P-Helix, gebildet wurde. Meist erfolgt die Zuordnung mit der zusätzlichen Unterstützung von quantenchemischen Rechnungen, Röntgenstrukturanalyse sowie AFM-Aufnahmen.

2.3.2.2 Polyisocyanate als LLC-Alignment-Medien

Eigenschaften wie die Bildung stabiler helikaler Sekundärstrukturen, die einfache Zugänglichkeit der Polymere und Derivatisierbarkeit der Monomerstrukturen, sowie die Fähigkeit, flüssigkristalline Phasen ausbilden zu können, machen Polyisocyanate besonders attraktiv für den Einsatz als Alignment-Medium.

Die erste Klasse der Polyisocyanate, die als LLC-Alignment-Medien Anwendung finden, beinhaltet Polyarylisocyanate. YASHIMA zeigte bereits, dass das häufig untersuchte, Alanin-basierte Polymer poly-**31** LLC-Phasen in organischen Lösungsmitteln ausbilden kann.^[178] Inspiriert von den hervorragenden Eigenschaften waren und sind Polyarylisocyanate bis heute ein wichtiger Forschungsgegenstand in der Arbeitsgruppe von REGGELIN.^[112, 209-212] Insbesondere die Anwendung als Alignment-Medium in der RDC-basierten Strukturanalyse konnte das große

Potential dieser Polymere unter Beweis stellen.^[111-112, 212] Mithilfe von weiterführenden Untersuchungen zu poly-**31** konnte festgestellt werden, dass ein Zweiphasengemisch aus einem flüssigkristallinen und aus einem annähernd isotropen Segment minimal unterhalb der kritischen Konzentration entsteht. Dieses Phänomen ermöglicht die Messung der Kopplungen unter isotropen und anisotropen Bedingungen mithilfe einer einzigen Probe.^[112] Zudem wurden Analyten mit diversen funktionellen Gruppen vermessen. Damit konnte nicht nur die orientierende Eigenschaft von poly-**31** belegt werden, welche schon von BERGER angedeutet wurde, sondern auch die Fähigkeit, Enantiomere unterscheiden zu können.^[111-112, 210-211]

Abgeleitet von poly-**31** wurde das L-Valin enthaltende Polyisonitril poly-**49** hergestellt (Abbildung 2.24). Zwar tritt das erwähnte Phänomen der Zweiphasigkeit hier nicht auf, aber es konnten ebenfalls ausgezeichnete Eigenschaften in Bezug auf Orientierung und Enantiodifferenzierung erhalten werden. Zudem weist poly-**49** eine geringere kritische Konzentration verglichen mit poly-**31** auf, welches im Zusammenhang mit einer geringeren Orientierungsstärke zu geringeren Linienbreiten der Analytsignale führt.^[210-212]

Eine weitere Klasse der Polyisonitrile stellen Polyalkylisonitrile dar. Basierend auf den Arbeiten von NOLTE et al. konnten LI et al. das Polyisocyanopeptid poly-**50** entwickeln, welches als Alignment-Medium in Chloroform eingesetzt wurde (Abbildung 2.24).^[113, 213] Das Peptid besteht aus L-Alanin und benzyliertem L-Phenylalanin. Der Aromat der Aminosäure sowie der aromatische Ester spielen aufgrund der π - π -Stapelwechselwirkung eine wichtige Rolle bei der Bildung einer stabilen helikalen Konformation und der damit verbundenen flüssigkristallinen Phase.^[113] Zudem konnte demonstriert werden, dass poly-**50** flüssigkristallines Verhalten ab einer Konzentration von etwa 10% aufweist. Bezüglich der orientierenden Eigenschaft wird erwähnt, dass ein schwacher Grad an Orientierung erzielt werden konnte, was anhand der RDC-basierten Analyse von Strychnin und Triptolid bestätigt wurde.

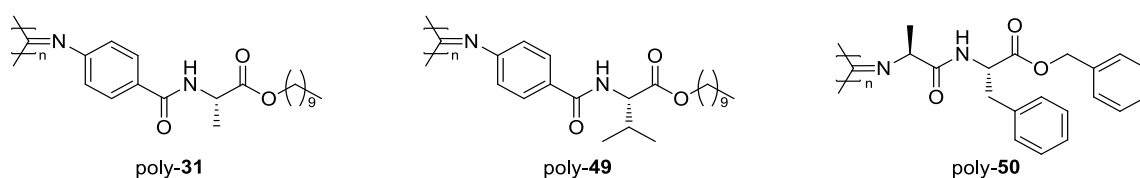


Abbildung 2.24: Bisher veröffentlichte LLC-Medien auf Polyisonitrilbasis.^[111-113, 211-212]

Die hier gezeigten Beispiele für LLC-Alignment-Medien sowie die zuvor beschriebenen Charakteristika der Polyisonitrile weisen auf die Möglichkeit hin, diese Polymerklasse als DMSO-kompatible LLC-Medien zu entwickeln. Darauf aufbauend ergibt sich die Motivation der vorliegenden Arbeit, welche im nächsten Kapitel erläutert wird.

3 Aufgabenstellung

Wie in der Einleitung und in Kapitel 2.2.2 beschrieben, sind DMSO-kompatible Alignment-Medien erstrebenswert, um polare Naturstoffe mittels RDC-basierter Strukturanalytik untersuchen zu können. Allerdings sind bisher keine Alignment-Medien bekannt, die auf helikal-chiralen Polymeren basieren und gleichzeitig eine flüssigkristalline Phase in reinem DMSO ausbilden können. Um hierfür eine Lösung zu finden, beschäftigt sich die vorliegende Dissertation mit der Entwicklung DMSO-kompatibler LLC-Alignment-Medien auf Polyisocyanatbasis. Der robuste Charakter des helikalen Polyisocyanat-Rückgrats, der auf sich positiv auswirkenden sterischen, sowie repulsiven Effekten^[172-173] basiert (s. Kapitel 2.3.2), sowie die hohe Toleranz gegenüber polaren Additiven eignet sich hervorragend für den Einsatz im polaren Lösungsmittel DMSO.^[162, 186]

Um das Ziel, ein DMSO-kompatibles, Polyisocyanat-basiertes LLC-Medium zu erreichen, plante man die Bearbeitung folgender Teilaufgaben: Im ersten Teil dieser Arbeit geht es um die Synthese DMSO-löslicher, helikal-chiraler Polyisocyanate. Bei einer vorliegenden DMSO-Kompatibilität sollen die Polymere auf ihre helikale Konformation mittels chiroptischer Methoden in DMSO untersucht werden. Weist die Polymerhelix einen bevorzugten Drehsinn auf, wird das Polyisocyanat auf sein lyotrop, flüssigkristallines Verhalten mittels NMR-Spektroskopie analysiert. Der letzte Schritt beinhaltet die Untersuchung des Polyisocyanats als (enantiodifferenzierendes) Alignment-Medium in DMSO durch Verwendung geeigneter Analyten.

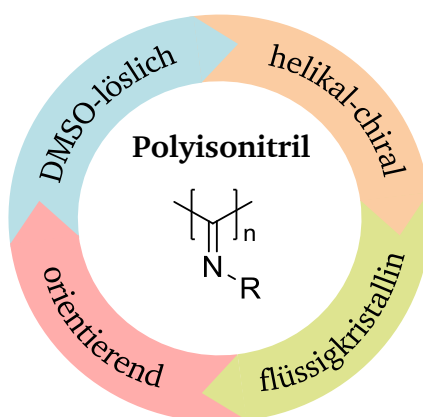


Abbildung 3.1: Anforderungen an das Polyisocyanat für einen erfolgreichen Einsatz als DMSO-kompatibles, flüssigkristallines Alignment-Medium.

4 Ergebnisse

Für eine übersichtliche Darstellung der erhaltenen Ergebnisse ist dieses Kapitel in zwei inhaltlich getrennte Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt werden die Synthesen der Monomere sowie der entsprechenden Polymere behandelt. Dabei wird nach jeder Synthese auf die Charakterisierung der erhaltenen Polymere und die Untersuchung auf flüssigkristallines Verhalten eingegangen. Im zweiten Abschnitt wird der NMR-spektroskopische Aspekt dieser Arbeit beschrieben, welcher den Einsatz der hergestellten Polymere als DMSO-kompatible Alignment-Medien beinhaltet.

4.1 Synthese von DMSO-löslichen, helikal-chiralen Polyisonitrilen

Wie bereits in der Aufgabenstellung erwähnt wurde, müssen die herzustellenden Polyisonitrile besondere Anforderungen erfüllen, um als DMSO-kompatible LLC-Alignment-Medien eingesetzt werden zu können. Zu den synthetischen Anforderungen zählen zum einen die gewünschte DMSO-Löslichkeit und zum anderen die Ausbildung helikal-chiraler Überstrukturen des Polymers durch die Anwesenheit eines chiralen Induktors. Aus den genannten Bedingungen wurden im Wesentlichen zwei Strategien abgeleitet, die auf unterschiedliche Seitenketten bzw. Monomerbausteine zurückgehen (Abbildung 4.1).

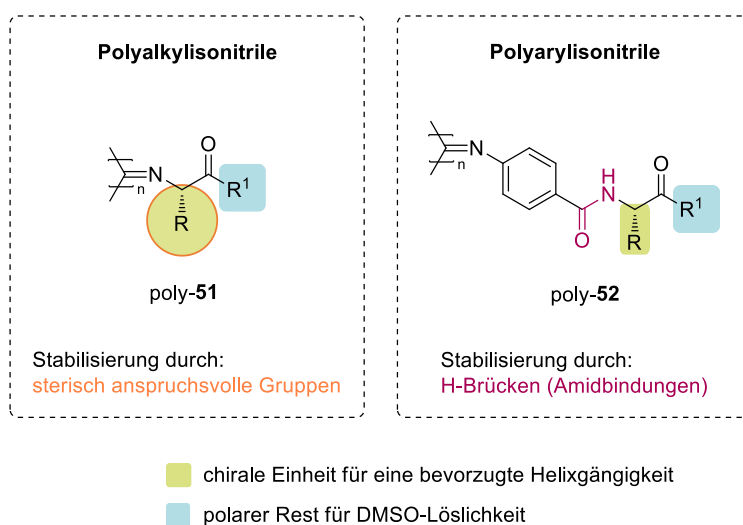


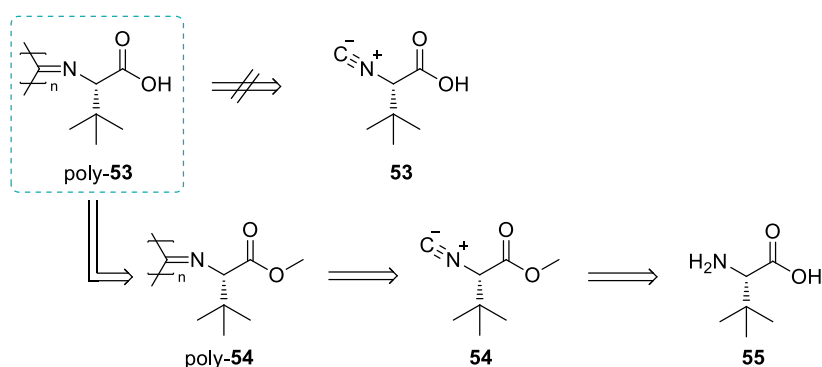
Abbildung 4.1: Vorstellung der zu synthetisierenden Grundstrukturen poly-51 und poly-52 zur Herstellung DMSO-kompatibler, helikal-chiraler Polyisonitrile.

Im Rahmen der ersten Strategie sollen angeregt durch die rigide Struktur von Poly(*tert*-butyl)isonitril^[191], Polyalkylisonitrile poly-**51** entwickelt werden, deren Monomere aus sterisch anspruchsvollen Aminosäuren bestehen. Die Intention hierfür ist die Vermeidung von H-Brücken im Polymer, die zur Stabilisierung der Helix notwendig sind und in Gegenwart von DMSO möglicherweise aufgebrochen werden würden. Durch den sterisch hohen Anspruch der Seitenkette soll die helikale Konformation derart fixiert werden, dass eine Entwindung des helikalen Rückgrats deutlich erschwert wird. Zum einen soll die chirale Seitenkette der Aminosäure für die Induktion eines bevorzugten Drehsinns im Polyisonitril sorgen, zum anderen kann das stereogene Zentrum der Aminosäure selbst eine Rolle bei der Enantiodifferenzierung spielen, falls das hergestellte Polyisonitril alle Anforderungen eines DMSO-kompatiblen Alignment-Mediums erfüllt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die DMSO-Löslichkeit des resultierenden Polymers. Mithilfe von stark polaren Gruppen bzw. Resten in jeder Wiederholungseinheit soll der apolare Charakter des Polyisonitrils überkompensiert werden, was eine DMSO-Kompatibilität des resultierenden Polymers zur Folge haben soll.

Die zweite Strategie beinhaltet die Synthese von Polyarylisonitrilen poly-**52**. Die entsprechende Monomerstruktur leitet sich von den bereits bekannten Polyisonitril-basierten Alignment-medien ab (s. Kapitel 2.3.2.2).^[112, 211-212] Im Gegensatz zu den aliphatischen Polyisonitrilen poly-**51** soll das Polymerrückgrat von poly-**52** aus *p*-substituierten Phenylisonitrilen aufgebaut werden, da die entsprechenden Monomere gut polymerisierbar sind und dadurch hohe Molmassen erreicht werden können, was unter anderem auch die gewünschte flüssigkristalline Eigenschaft fördern kann. Des Weiteren soll das Monomer mindestens eine Amidbindung enthalten, damit sich ein über die Amidgruppen vermitteltes, intramolekulares H-Brücken-Netzwerk bilden kann und das hergestellte Polymer hierdurch eine stabile Helix formt, welche auch in Anwesenheit von DMSO intakt bleibt.

4.1.1 Polyalkylisonitrile

In Anlehnung an das Strukturmotiv von Polyalkylisonitrilen poly-**51** (Kapitel 4.1, Abbildung 4.1) wurde zunächst die Synthese des Polyisonitrils poly-**53** angestrebt, welches von *L*-*tert*-Leucin **55** abgeleitet wird (Schema 4.1). Die Wahl fiel auf diese Aminosäure, da sie zwei bzw. drei wichtige Aspekte in einem Molekül vereint. Zum einen kann die Aminosäure aufgrund ihrer Zentrochiralität als chiraler Induktor dienen, der die Gängigkeit der resultierenden Polymerhelix vorgibt, zum anderen enthält sie die gewünschte sterisch anspruchsvolle Seitenkette in Form einer *tert*-Butyl-Gruppe, mit deren Hilfe die helikale Konformation im Polymer, ähnlich wie bei Poly(*tert*-butyl)isonitril, stabilisiert werden kann. Da die Carboxylgruppe ein hohes Dipolmoment aufweist und dem gesamten Polymer einen stark polaren Charakter verleihen kann, soll das Polymer freie Carboxylgruppen enthalten. Auf diese Weise soll die gewünschte DMSO-Löslichkeit des Polymers generiert werden.

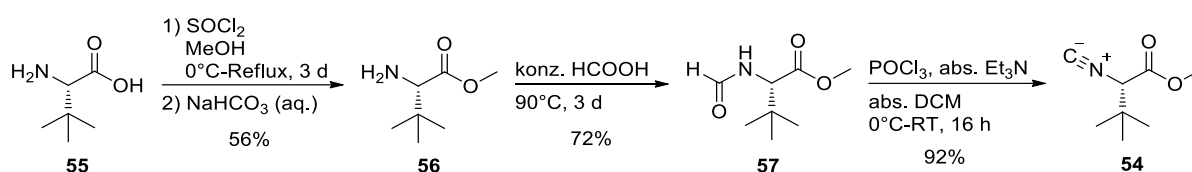


Schema 4.1: Retrosynthetische Betrachtung der möglichen Synthese von Polyalkylisonitril poly-**53**.

Wie in der retrosynthetischen Betrachtung dargestellt, kann das Säure-funktionalisierte Polymer poly-**53** nicht durch direkte Polymerisation von Monomer **53** erhalten werden. Zum einen kann die Polymerisation von Isonitrilmonomeren durch die Anwesenheit einer Protonenquelle, wie es bei Isonitril **53** der Fall ist, aufgrund von unerwünschten Nebenreaktionen gestört werden, zum anderen ist die Isonitrilgruppe besonders säureempfindlich, weswegen eine Koexistenz der beiden funktionellen Gruppen und damit die Synthese des Monomers **53** nicht möglich ist.^[175, 207, 214] Um dies zu umgehen, wird die Säuregruppe als Methylester geschützt. Dies hat den Vorteil, dass das Isonitrilmonomer **54** polymerisiert und die Säurefunktionalität anschließend durch eine einfache polymeranaloge Verseifung freigesetzt werden kann.

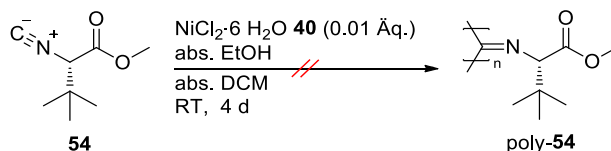
Die Synthese des literaturbekannten Isonitrils **54** konnte ausgehend von *L*-*tert*-Leucin **55** über drei Stufen realisiert werden (Schema 4.2). Dabei wurde zunächst die Aminosäure **55** in Gegenwart von Thionylchlorid und Methanol verestert. Nach basischer Aufarbeitung wurde der

Methylester **56** in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 56% erhalten. Der Ausbeuteverlust kann auf die wässrige Aufarbeitung zurückgeführt werden, bei der ein Teil des Produkts aufgrund der hohen Polarität, trotz mehrerer Extraktionszyklen mittels DCM nicht aus der wässrigen Phase isoliert werden konnte. Das Amin **56** wurde mit konzentrierter Ameisensäure versetzt, um zum gewünschten Formamid **57** zu gelangen. Auch hier konnte das Produkt **57** in hoher Reinheit und Ausbeute gewonnen werden. Anschließend fand die Dehydratisierung des Formamids **57** zum Isonitril **55** in Gegenwart von Phosphoroxychlorid und Triethylamin statt. Dabei konnte das Monomer in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 92% erhalten werden, womit die Ausbeute im Vergleich mit der Literaturausbeute von 81% um 11% gesteigert werden konnte.^[215]



Schema 4.2: Dreistufige Synthese des literaturbekannten L-Leucin-Monomers **54**.^[215]

Nach Erhalt des L-Leucin-Monomers **54** wurde dieses nach einer etablierten Polymerisationsvorschrift von Yashima^[179] mit dem Nickel-Katalysator **40** in einem Verhältnis von 100:1 ([M]/[I]) versetzt (Schema 4.3). Leider konnte hierbei kein Umsatz festgestellt werden.



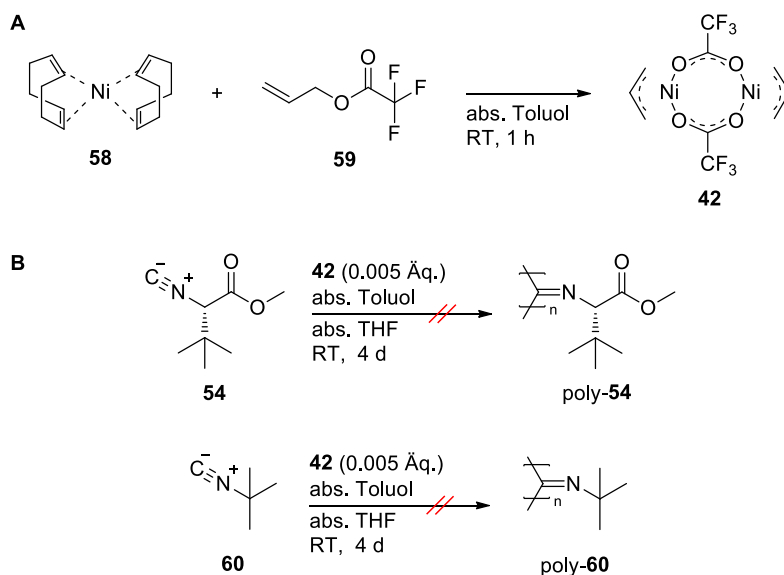
Schema 4.3: Polymerisationsversuch des L-Leucin-Monomers **54** zu Polyisonitril poly-**54**.

Zwar änderte sich die Farbe der Monomerlösung von farblos zu braun, nachdem der Katalysator zugegeben wurde, was durchaus ein Indiz für eine erfolgreiche Initiierung ist, allerdings konnte selbst nach vier Tagen Reaktionszeit, weder mittels Dünnschichtchromatographie noch mittels NMR- und IR-Spektroskopie, eine Umsetzung von **54** beobachtet werden.

Ein Grund hierfür kann sein, dass die Polymerisation aufgrund des sterischen Anspruchs des *tert*-Butyl-Rests gehindert ist.

Um das Isonitrilmonomer **54** dennoch polymerisieren zu können, entschied man sich zur Verwendung eines alternativen Katalysators. Durch den Einsatz des Komplexes (η^3 -Allyl)-Nickeltrifluoracetat **42** konnten in der Literatur einige sterisch anspruchsvolle Monomere

erfolgreich polymerisiert werden.^[216] Zudem ist der Katalysator **42** synthetisch leicht zugänglich, weshalb dieser in der Polymerisation des Isonitrils **54** zum Einsatz kommen sollte. Zunächst wurde der Nickel-Komplex **42** analog nach einer Literaturvorschrift aus Bis(cycloocta-1,5-dien)nickel (Ni(COD)₂) **58** und Allyltrifluoracetat **59** hergestellt (Schema 4.4 A).^[217] Bei der Reaktion entstand eine intensiv rote Lösung, die in der Literatur als charakteristische Farbe für die Entstehung des Nickelkatalysators **42** beschrieben wird.^[216] Da der Komplex äußerst licht- und luftempfindlich ist, wurde an dieser Stelle auf eine Aufreinigung bzw. Isolierung verzichtet. Direkt im Anschluss wurde die Polymerisation von **54** durchgeführt (Schema 4.4 B, oben). Um zu überprüfen, ob der Katalysator tatsächlich gebildet wurde und dabei auch die entsprechende Aktivität aufwies, wurde die in der Literatur getestete Polymerisation des *tert*-Butylisonitrils **60** parallel durchgeführt (Schema 4.4 B, unten).^[216] Im Gegensatz zur Literatur, bei der das flüssige Monomer **60** im ungelösten Zustand polymerisiert wurde, wurde hier zur besseren Durchmischbarkeit abs. THF als Lösungsmittel verwendet. Zur Initiierung wurde die benötigte Menge der Katalysatorlösung entnommen und zügig zu den entsprechenden Monomerlösungen zugegeben. In beiden Fällen trat ein sofortiger Farbumschlag von farblos zu rotbraun ein. Allerdings konnte kein Umsatz der Isonitrile beobachtet werden, weshalb die Reaktion nach vier Tagen abgebrochen wurde.

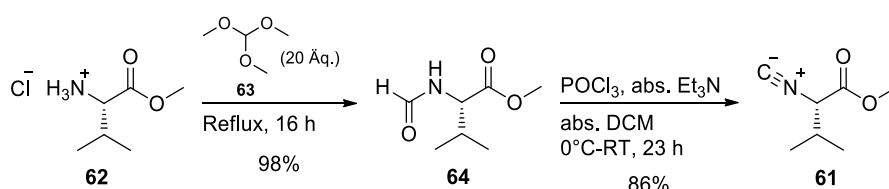


Schema 4.4: (A) Synthese des Nickelkatalysators **42** und (B) Polymerisationsversuche von Isonitril **54** und *tert*-Butylisonitril **60** durch Verwendung des aus (A) hergestellten Nickelkomplexes **42**.

Auch mithilfe des Katalysators **42** konnte weder das L-Leucin-Monomer **54** polymerisiert, noch das Ergebnis der Literatur für das *tert*-Butylisonitril **60** reproduziert werden. Unter der Annahme, dass der Katalysator aktiv war, wurde unter anderem vermutet, dass die Anwesenheit des Lösungsmittels und der Einsatz sterisch überfrachteter Monomer die Polymerisation

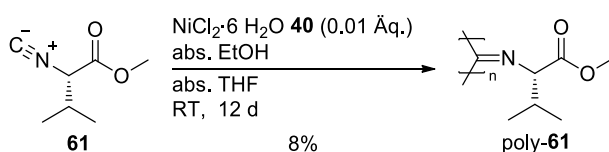
verhinderte, was die Praktikabilität dieser Polymerisationsmethode infrage stellte. Aus diesen Gründen wurden keine weiteren Versuche zur Polymerisation unternommen.

Im Hinblick auf eine bessere Polymerisierbarkeit sollte daher ein Monomer hergestellt werden, dessen Seitenkette einen etwas geringeren sterischen Anspruch aufweist als die *tert*-Butyl-Gruppe des *L*-*tert*-Leucins **55**. Hierzu wurde das literaturbekannte Monomer **61** basierend auf *L*-Valin gewählt, dessen Seitenkette eine Methylgruppe weniger enthält (Schema 4.5).^[218-219] Ausgehend vom kommerziell erhältlichen *L*-Valinmethylester-Ammoniumchlorid **62** wurde das Amin gemäß Literatur zunächst mittels Trimethylorthoformiat **63** formyliert.^[218] Das daraus resultierende Formamid **64** konnte nahezu quantitativ in hoher Reinheit erhalten werden. Die anschließende Dehydratisierung über Phosphorylchlorid lieferte das gewünschte *L*-Valin-Monomer **61**, welches nach säulenchromatographischer Aufreinigung rein und mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden konnte.



Schema 4.5: Zweistufige Synthese des literaturbekannten Valin-Monomers **61** ausgehend von Methylester **62**.^[215, 218-219]

Im Gegensatz zum *L*-Leucin-Monomer **54** wurde das *L*-Valin-basierte Monomer **61** bereits von NOLTE in der Nickel-katalysierten Polymerisation getestet.^[220] Da das Isonitril **61** in flüssiger Form vorliegt, wurde die Polymerisation in der Literatur ohne Lösungsmittel durchgeführt. Mithilfe der Initiierung durch Nickelchlorid **40** konnte für das Polyisonitril poly-**61** eine geringe Ausbeute von 15% erreicht werden.^[220] In Anlehnung an die Literatur wurde versucht, die Ergebnisse von NOLTE zu reproduzieren (Schema 4.6). Hier erfolgte die Polymerisation allerdings erneut in THF als Lösungsmittel, um so eine bessere Durchmischbarkeit während der Polymerisation zu gewährleisten. Um eine höhere Ausbeute als die Literatur erzielen zu können, wurde die Reaktionszeit von 3 Tagen auf 12 Tage erhöht. Allerdings konnte auch nach dieser Zeit kein vollständiger Umsatz des Monomers festgestellt werden, weshalb die Polymerisation nach diesem Zeitraum abgebrochen wurde.



Schema 4.6: Polymerisation von *L*-Valin-Monomer **61** mittels $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ **40**.

Die ersten Versuche, das Polymer poly-**61** in Methanol zu fällen, scheiterten, was auf die Bildung kurzer Polymerketten hindeutete. Erst durch die Fällung in kaltem Petrolether konnte das Reaktionsprodukt als gelber, fein pulveriger Feststoff isoliert werden. Hierbei betrug die Ausbeute 8%. Die Vermutung, dass Ketten mit geringer Molmasse entstanden sind, konnte mittels GPC bestätigt werden.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass Isonitrilmonomere mit sperrigen Seitenketten unter den untersuchten Bedingungen nur mühsam polymerisiert werden können. Auch wenn das L-Valin-Monomer **61** zu geringen Anteilen polymerisiert bzw. oligomerisiert werden konnte, kann es nicht für die weitere Anwendung als Alignment-Medium genutzt werden, da die Ketten viel zu kurz sind, um den notwendigen Mesogencharakter einer flüssigkristallinen Phase ausbilden zu können.

An dieser Stelle wurde der Ansatz, Polyalkylisonitrile als Alignment-Medien einzusetzen, verworfen, da parallel dazu die zweite Strategie, basierend auf Polyarylisonitrilen, bereits vielversprechende Ergebnisse lieferte, welche im nächsten Kapitel behandelt werden. Zur besseren Nachvollziehbarkeit bzw. strukturellen Einordnung aller nachfolgenden Polyarylisonitrile sei auf die Übersicht im Anhang (Abbildung 8.1) verwiesen.

4.1.2 Polyarylisonitrile

4.1.2.1 Säure-/Ester-funktionalisierte Polyarylisonitrile

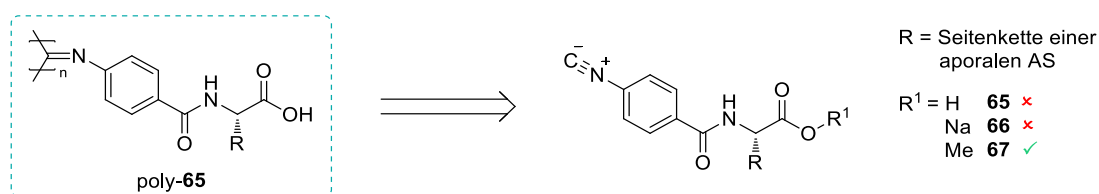
Wie in der Aufgabenstellung bereits erwähnt, weisen Polyarylisonitrile mit einer H-Brückenbildenden, Aminosäure-abgeleiteten Seitenkette eine stabile helikale Konformation auf, weshalb hierzu zahlreiche Beispiele in der Literatur zu finden sind.^[162, 178, 180, 201, 209, 221]

Gemäß der Leitstruktur der in dieser Arbeit relevanten Polyarylisonitrile poly-**52** (Kapitel 4.1, Abbildung 4.1) sollten die Monomere Aminosäuren enthalten. Ähnlich wie bei den Polyalkylisonitrilen sollten sie einen bevorzugten Drehsinn in der Helix induzieren, sowie für eine mögliche enantiodifferenzierende Eigenschaft in der Anwendung als Alignment-Medium sorgen. Zusätzlich sollte eine Amidbindung zur Helixstabilisierung via H-Brücken beitragen. Der letzte wichtige Aspekt beinhaltet die DMSO-Löslichkeit des Polymers. Inspiriert von den DMSO-löslichen Eigenschaften des achiralen, Benzoesäure enthaltenden Polyisonitrils poly-**47**, das YASHIMA im Zusammenhang mit dem *memory*-Effekt^[207-208] vorstellte (Kap. 2.3.2.1, Schema

2.7), sollte die freie Carboxylgruppe der Aminosäure als löslichkeitsvermittelnde Komponente fungieren.

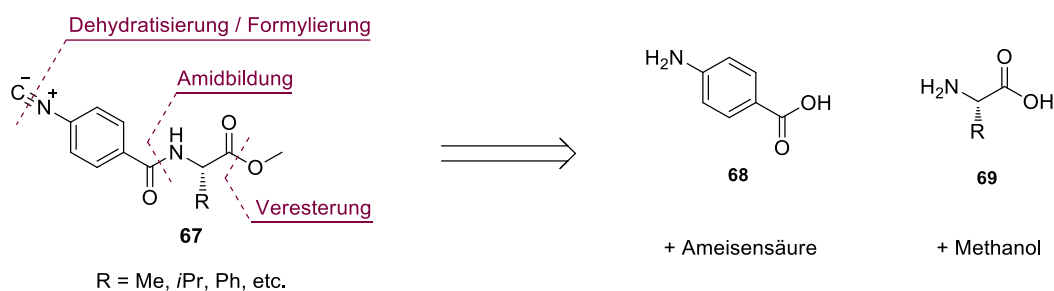
Im Hinblick auf die gewünschte orientierende Eigenschaft des Polymers ist der Einsatz von Säuregruppen im Monomer nicht ganz unproblematisch. Bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung von Analyten mit Aminofunktionalitäten können diese Säure-Base-Wechselwirkungen mit dem polymeren Carboxyl-funktionalisierten Alignment-Medium eingehen, wodurch sie ein Teil des Makromoleküls werden und entsprechende Analytsignale durch die damit einhergehende Verkürzung der T_2 -Zeit kaum detektiert werden können. Allerdings wird dies bewusst in Kauf genommen, da das Hauptaugenmerk dieser Dissertation auf die DMSO-Kompatibilität von helikal-chiralen Polyisonitrilen gerichtet und die Kompatibilität mit unterschiedlichen Analytklassen zunächst in den Hintergrund gestellt wurde.

Mit den genannten Anforderungen ergab sich als Grundmotiv das Polyarylisonitril poly-65 (Schema 4.7), das von Arylisonitrilen der allgemeinen Struktur 52 abgeleitet werden kann.



Schema 4.7: Retrosynthetische Betrachtung des Polyarylisonitrils poly-65 auf mögliche Isonitrilmonomere 65, 66 und 67.

Zur Herstellung des Säure-funktionalisierten Polyisonitrils poly-65 kann dieses auf drei mögliche Isonitrilmonomere zurückgeführt werden, wovon nur eine Struktur zum gewünschten Polymer führte. Das Isonitril 65 kam aufgrund der Inkompatibilität mit der Säuregruppe nicht infrage. Eine Abwandlung stellt das Natriumsalz von 65 dar, welches auch polymerisiert werden könnte. Allerdings konnte YASHIMA zeigen, dass die Polymerisation von ionischen Isonitrilen Polymere lediglich mit niedrigen Molekulargewichten liefert.^[222] Im Gegensatz dazu wurden veresterte Isonitrile polymerisiert, wodurch Polymere mit deutlich höheren Molekulargewichten erzielt werden konnten. Aufgrund dessen wurde das Monomer 67 verwendet, welches einen Methylester in der Seitenkette enthält. Es wurde beabsichtigt, die Säuregruppe nach der Polymerisation durch polymeranaloge Verseifung wieder freizusetzen. Im Folgenden wird die retrosynthetische Analyse des Monomers 67 beschrieben (Schema 4.8). Da in dieser Arbeit unterschiedliche Aminosäuren eingesetzt wurden, wird der Rest R zunächst nicht spezifiziert.

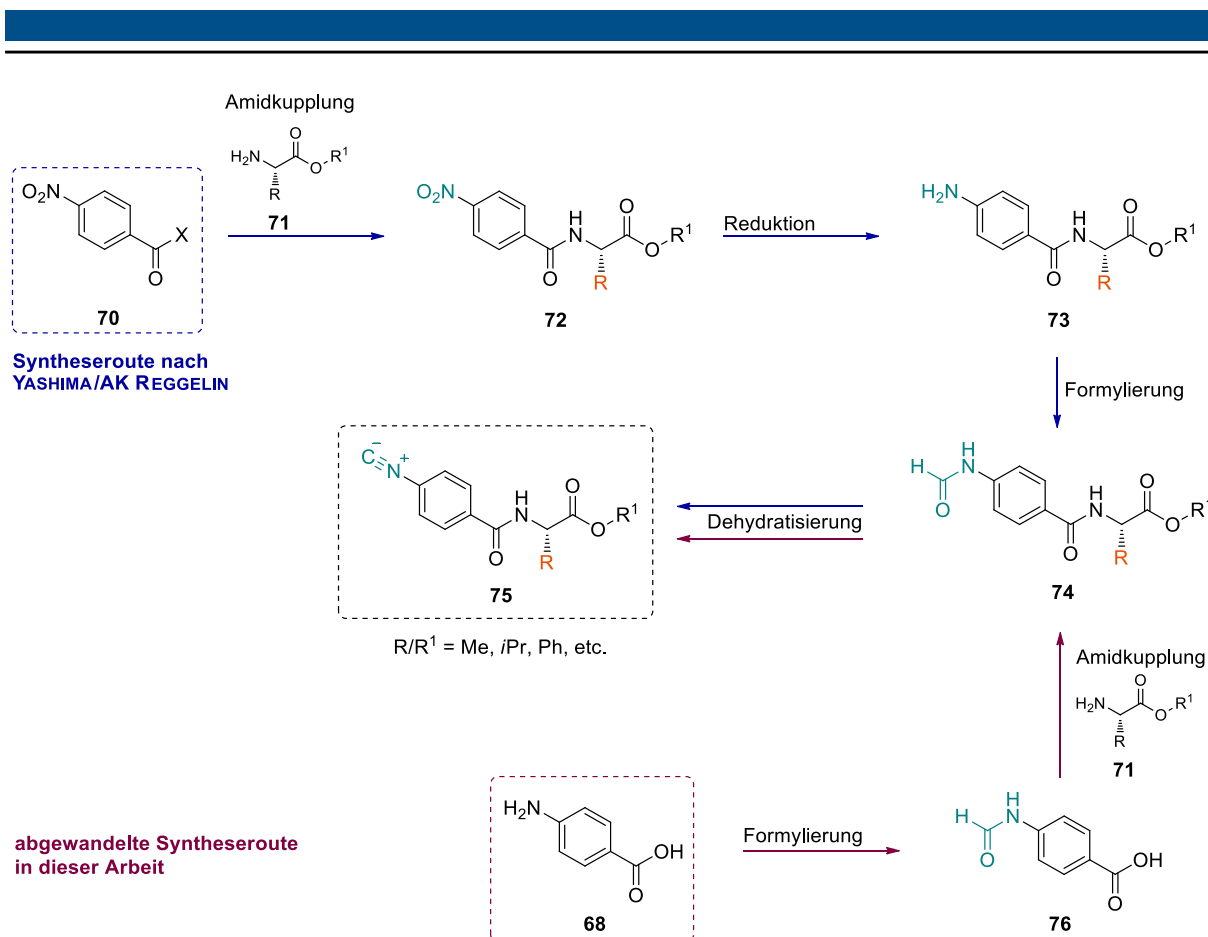


Schema 4.8: Retrosynthetische Darstellung des Aminosäure-basierten Isonitrilmonomers **67**.

Die Struktur des Isonitrils **67** kann grob in die kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen 4-Aminobenzoesäure **68** und unterschiedliche Aminosäuren **69** zerlegt werden. Die Isonitrilgruppe des Zielmoleküls kann über eine Formylierungsreaktion der Aminogruppe von **68** und einer anschließenden Dehydratisierung gebildet werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Isonitrilgruppe im Allgemeinen nicht sonderlich (lager-)stabil ist, weshalb versucht wurde, diese in allen Syntheserouten erst im letzten Syntheseschritt einzuführen und dann zeitnah in einer Polymerisation umzusetzen.

Der chirale Teil des Zielmoleküls leitet sich aus der entsprechenden Aminosäure ab, dessen Carboxylgruppe mit Methanol verestert wird. Durch eine Amidkupplung der chiralen und der aromatischen Einheit kann das gewünschte Isonitrilmonomer **67** erhalten werden.

Da zur Herstellung des Isonitrils **67** eine Syntheseroute gewählt wurde, die von der literaturbekannten, sowie im AK REGGELIN etablierten Route zur Synthese von Decyl-veresterten, Aminosäure enthaltenden Monomeren (z.B. Isonitril **31**) stark abweicht, wird letzteres zunächst kurz zusammengefasst und mit der für diese Arbeit relevanten Route verglichen (Schema 4.9).^[179, 209-211]

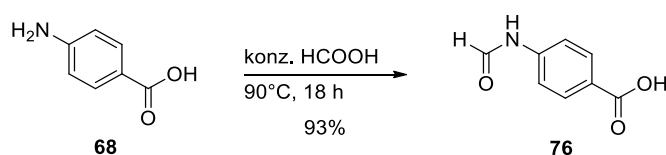


Schema 4.9: Zwei mögliche Syntheserouten zur Herstellung von Isonitril **75** im Vergleich.^[179, 209-211]

Bei der literaturbekannten Variante wird von der Nitroverbindung **70** ausgegangen, welche entweder als freie Säure^[179] oder als Säurechlorid^[209-211] eingesetzt werden kann. Dabei erfolgt als erstes die Kupplung des Aromaten **70** mit der veresterten Aminosäure **71** zum entsprechenden Amid **72**. Die Nitrogruppe der Verbindung **72** wird nachfolgend zum Amin **73** reduziert. Durch Formylierung des Amins **73** z.B. mittels konz. Ameisensäure wird das Formamid **74** gebildet, welches im letzten Schritt via Dehydratisierung zum gewünschten Isonitril **75** umgesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe dieser vierstufigen Synthese unterschiedliche Isonitrile mit dem Leitmotiv **75** erfolgreich hergestellt werden konnten.^[179, 209-211] Im Gegensatz dazu wurde in dieser Arbeit eine Route gewählt, mit der die Synthese des gewünschten Isonitrils mit lediglich 3 (bzw. 2 ohne Berücksichtigung der achiralen Stufe **76**) statt 4 Stufen und dadurch deutlich geringerem Zeitaufwand ermöglicht werden konnte. Ausgangspunkt hierfür stellte die underivatisierte Formamidobenzoessäure **76** dar, welche aus dem käuflich erwerblichen Edukt 4-Aminobenzoessäure **68** hergestellt werden kann. Bei dieser Strategie findet die Kupplung mit Amin **71** erst nach der Bildung der Formamidgruppe statt. Ähnlich zur erst genannten Route wird das gewünschte Isonitril **75** über eine Dehydratisierungsreaktion des Formamids **74** erhalten. Da bei der literaturbekannten Synthesestrategie die Amidkupplung bereits am Anfang erfolgt, muss hier bei jeder Variation

der Aminosäure wieder von vorne begonnen werden. Daraus ergibt sich der entscheidende Vorteil für die Strategie über Zwischenstufe **76**, da mit nur zwei Syntheseschritten eine große Strukturvielfalt im Monomer generiert werden kann.

Zur Herstellung der literaturbekannten 4-Formamidobenzoessäure **76** wurde 4-Aminobenzoessäure **68** mit konzentrierter Ameisensäure bei einer Temperatur von 90°C versetzt (Schema 4.10).^[223] Durch mehrmaligem Waschen mit Wasser konnte das bei der Reaktion ausgefallene Produkt **76** von der überschüssigen Ameisensäure befreit und in hoher Ausbeute und Reinheit isoliert werden.



Schema 4.10: Synthese von 4-Formamidobenzoessäure **76** ausgehend von 4-Aminobenzoessäure **68**.^[223]

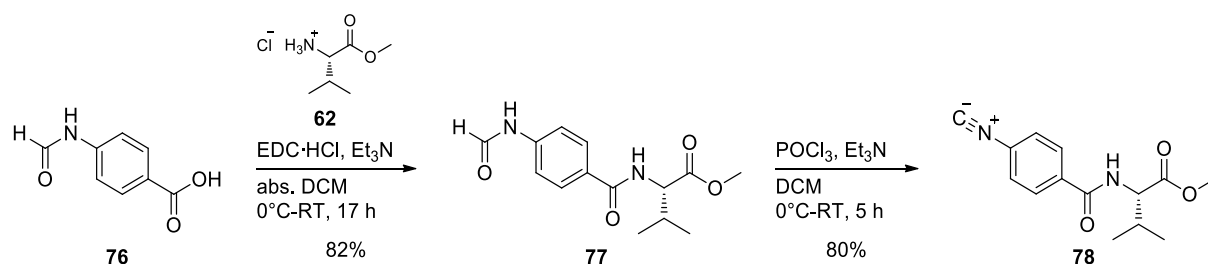
4.1.2.1.1 PIN-L-Val (poly-**80**)

Gemäß der Syntheseroute aus Schema 4.9 konnte nun die Amidkupplung mit einem beliebigen Aminosäureester **71** stattfinden. Die Wahl fiel auf L-Valin als Aminosäurebasis, da in zahlreichen Arbeiten von REGGELIN et al. gezeigt werden konnte, dass durch Verwendung von L-Valin ein stark bevorzugter Drehsinn in der Helix induziert wird und die entsprechenden LLC-Medien hervorragende Orientierungseigenschaften aufweisen.^[115, 212]

Zur Synthese des L-Valin-basierten Isonitrilmonomers **78** wurde zunächst die Vorstufe **77** ausgehend von 4-Formamidobenzoessäure **76** und Valinmethylester Hydrochlorid **62** hergestellt (Schema 4.11). Für die entsprechende Amidverknüpfung wurde die Säuregruppe von **76** mithilfe des Carbodiimid-basierten Kupplungsreagenzes EDC·HCl aktiviert. Dieses steigert die Nukleophilie der Säuregruppe und ermöglicht so die Kupplung mit dem durch Zugabe von Et₃N freigesetzten Amin von **62**. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das literaturunbekannte Produkt **77** elementaranalysenrein mit einer guten Ausbeute von 82% erhalten.

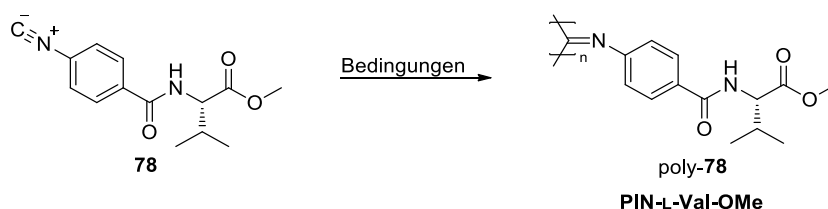
Im letzten Syntheseschritt erfolgte die Dehydratisierung der Formamidogruppe von **77** zu L-Valin-Monomer **78**. Dabei wurde die Vorstufe **77** in Gegenwart von Triethylamin mit Phosphoroxychlorid versetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Isonitril **78** mit einer Ausbeute von 80% isoliert werden. Mithilfe diverser

Analytikmethoden konnte die Identität und die hohe Reinheit des literaturunbekannten Monomers **78** bestätigt werden.



Schema 4.11: Zweistufige Synthese des L-Valin-Monomers **78** ausgehend von L-Valinmethylester **62** und Formamid **76**.

Anschließend wurde das L-Valin-Monomer **78** polymerisiert. Dabei sollte zunächst der kommerziell erhältliche Borankomplex **46** als Katalysator für die Polymerisation eingesetzt werden, da dieser in einigen Beispielen Polymere mit hohen Molekulargewichten und stereoregulären Helices liefern konnte, sodass ein *Annealing* nicht mehr notwendig war (Vgl. Kapitel 2.3.2.1).^[201-202] Die Verwendung des Katalysators **46** wäre daher von großem Vorteil, da das Annealing meist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist. Allerdings wurden in der Literatur Arylisonitrile polymerisiert, die keine Amidgruppen trugen, wie es hier der Fall ist. Daher wurde die Polymerisation von Isonitril **78** mittels Boran-Komplex **46** unter Variation des Lösungsmittels getestet (Schema 4.12).



#	Katalysator	[M]/[I]	Katalysator gelöst in	Monomer gelöst in	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	[Ph ₃ C][B(C ₆ F ₅) ₄] 46	100:1	THF	THF	RT, 1 d	-
2	[Ph ₃ C][B(C ₆ F ₅) ₄] 46	100:1	Chlorbenzol	Chlorbenzol	RT, 1 d	-
3	NiCl ₂ ·6 H ₂ O 40	100:1	Ethanol	THF	RT, 2 d	92%

Schema 4.12: Ansätze zur Polymerisation von L-Valin-Monomer **78** unter unterschiedlichen Bedingungen.

Dabei musste festgestellt werden, dass die Polymerisation mittels Komplex **46** weder in THF, welches üblicherweise in der Nickel-katalysierten Polymerisation eingesetzt wird, noch in Chlorbenzol, welches in der Literatur als Lösungsmittel verwendet wurde, erfolgen konnte.^[201] Dies konnte zum einen optisch bestätigt werden, da bei der Zugabe des Katalysators zur Monomerlösung keine farbliche Veränderung eintrat und keine Erhöhung der Viskosität in der

Reaktionslösung zu beobachten war, zum anderen wies die dünnschichtchromatographische Analyse auf keinen Umsatz des Monomers **78** hin.

Dass das L-Valin-Monomer **78** prinzipiell polymerisierbar ist, zeigte die parallel durchgeführte Polymerisation mittels Nickelkatalysator **40**. Die Schlussfolgerung liegt daher nahe, dass das Tritylkation des Salzes **46** nicht kompatibel mit der Amidgruppe ist. Ein Grund hierfür könnte sein, dass das Tritylkation sich irreversibel an das Sauerstoffatom der Amidgruppe bindet und das Nebenprodukt **79** gebildet wird. Dadurch steht der Katalysator nicht mehr für die Polymerisation zur Verfügung (Abbildung 4.2).

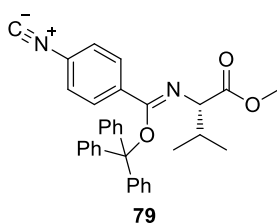


Abbildung 4.2: Das potentielle Nebenprodukt **79** als mögliche Ursache der nicht erfolgten Polymerisation von Isonitril **78** mittels Komplex **46**.

Auf weiterführende Untersuchungen zu der Polymerisation via Komplex **46** wurde verzichtet, da mithilfe des Nickelkatalysators das gewünschte Valin-Polymer poly-**78** erfolgreich hergestellt werden konnte.

Wie bereits erwähnt wurde das L-Valin-Monomer **78** mittels NiCl_2 -Hexahydrat **40** polymerisiert. Hierfür wurde ein Polymer mit einer Kettenlänge von 100 Wiederholungseinheiten angestrebt. Nach der Fällung in Methanol konnte das gewünschte Polymer PIN-L-Val-OMe poly-**78** als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 92% isoliert werden. Das Polymer wurde zunächst mittels GPC untersucht. Erwartet wurde für poly-**78** eine monomodale Verteilung mit einer theoretischen Molmasse von $2.6 \cdot 10^4$ g/mol. Das Chromatogramm zeigt jedoch zwei dicht beieinanderliegende, monomodale Molmassen-verteilungen (Abbildung 4.3). Wird die breitere von beiden Verteilungen (bei ca. 11 mL) ausgewertet, so wird für das Polymer ein mittleres Molekulargewicht von $M_w = 3.1 \cdot 10^6$ g/mol und eine Polydispersität von $\text{PDI} = 1.42$ erhalten, welches deutlich vom berechneten Wert abweicht. Da die GPC-Messung mithilfe eines PS-Standards durchgeführt wurde, ist eine Vergleichbarkeit nur bis zu einem gewissen Grad sinnvoll. Das hydrodynamische Volumen des hergestellten Polymers poly-**78**, welches eine stäbchenförmige helikal-chirale Struktur aufweist, ist größer als das des Knäuel-artigen Polystyrols, weshalb die Zahlenwerte nicht den tatsächlichen Zustand des hergestellten Polymers wiedergeben können. Allerdings kann anhand des GPC-Chromatogramms gezeigt werden, dass ein Polymer mit hoher Molmasse erzielt werden konnte. Auch die Modalität der Verteilung kann darüber Auskunft geben, ob unterschiedliche Spezies an Polymerketten

gebildet wurden. Im Falle von PIN-L-Val-OMe poly-78 wird vermutet, dass die schmale Verteilung bei ca. 9 mL durch Aggregation zweier oder mehrerer Polymerketten bestimmter Molmassen verursacht wird.

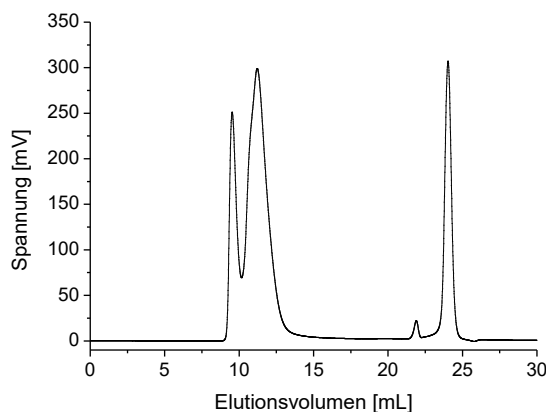


Abbildung 4.3: GPC-Chromatogramm von PIN-L-Val-OMe poly-78.

Um herauszufinden, ob das hergestellte Polymer poly-78 eine helikale Konformation mit bevorzugtem Drehsinn einnimmt, wurde es mittels CD-Spektroskopie in THF untersucht. Das entsprechende Spektrum ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

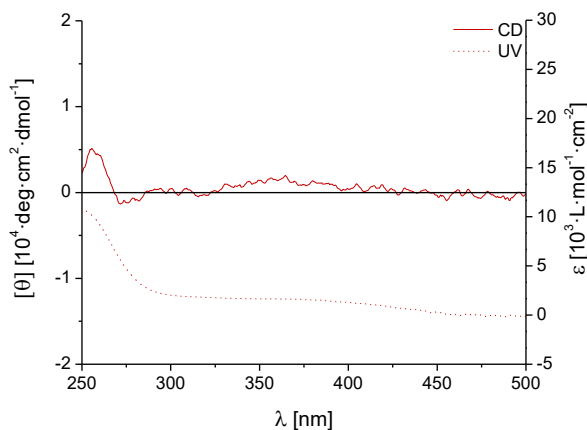


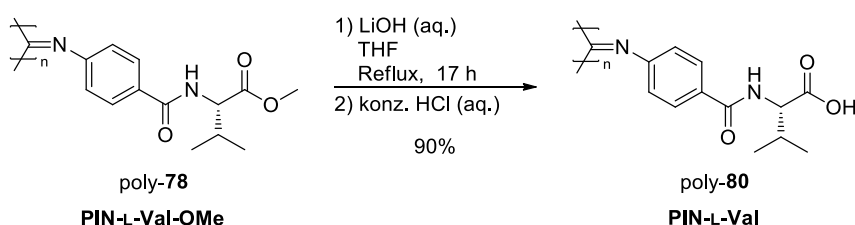
Abbildung 4.4: CD- und UV/Vis-Spektrum des nicht *annealten* Polymers poly-78 in THF.

Es zeigte sich, dass der COTTON-Effekt bei etwa 360 nm mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx +1.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ sehr schwach ausgeprägt ist, was auf eine minimale Tendenz zu einem der beiden möglichen Drehsinne hindeutet. Es lässt sich ein Kurvenverlauf erahnen, der für Aminosäure-basierte Polyarylonitrile charakteristisch ist. In den Arbeiten von REGGELIN et al. konnte demonstriert werden, dass das Decylester-Analogon zu poly-78 nach der Polymerisation zunächst einen schwachen negativen COTTON-Effekt aufweist, welcher durch ein *Annealing* in Toluol bei 100°C in einen stark ausgeprägten, positiven COTTON-Effekt

umgewandelt werden konnte.^[209, 211] Im Falle von poly-**78** wurde ebenfalls angenommen, dass das CD-Spektrum den Zustand einer kinetisch gebildeten Polymerhelix widerspiegelt, welches durch ein anschließendes *Annealing* in die stabilere helikale Konformation überführt werden kann.

Da das noch methylierte Polyisocyanid poly-**78** noch polymeranalog zum freien Carboxylat-enthaltenden Polymer poly-**80** umgesetzt werden musste, wurde das *Annealing* auf der Stufe des Methylesters nicht für sinnvoll erachtet. Es kann durchaus vorkommen, dass die stabilere helikale Konformation der Vorstufe, welche durch ein *Annealing* erhalten wird, nicht mit der stabileren helikalen Konformation der darauffolgenden Stufe übereinstimmt. Bei einer polymeranologen Umsetzung wird die chemische Struktur des Polymers modifiziert, weshalb sich neue Konformationen ergeben können, bei denen der Grad des Drehsinns höher, niedriger oder gleichbleibend vorliegt. Speziell für die hier behandelten Polyisocyanide könnte die Verseifung eine zwischenzeitliche Zerstörung der helikalen Struktur zur Folge haben. Bei der Freisetzung der Säuregruppe in der Polymerseitenkette wird unter basischen Bedingungen zunächst das Carboxylat-Anion gebildet. Die daraus resultierenden negativen Ladungen, welche sich in jeder Wiederholungseinheit befindet, könnte dazu führen, dass diese sich stark abstoßen und das Polymer aus der helikalen in eine gestreckte Konformation übergeht, was mit dem Verhalten eines Polyelektrolyten verglichen werden kann. Im neutralen Zustand ist es jedoch möglich, dass die helikale Konformation wiederhergestellt wird. Aus den genannten Gründen wird im Rahmen dieser Arbeit das *Annealing* erst nach der chemischen Modifikation der entsprechenden Polymere durchgeführt.

Zur möglichen Generierung der erwünschten DMSO-Löslichkeit im Polymer erfolgte die polymeranaloge Umsetzung zum Carboxyl-funktionalisierten L-Valin-Polymer poly-**80** (Schema 4.13). Hierzu wurde das Polyisocyanid poly-**78**, gelöst in THF, mit einer wässrigen LiOH-Lösung versetzt.



Schema 4.13: Polymeranaloge Verseifung von poly-**78** zu L-Valin-Polymer poly-**80**.

Die Verfolgung des Reaktionsgeschehens mithilfe der üblichen Methoden erwies sich als nicht praktikabel. Während die Dünnschichtchromatographie für polymere Systeme nicht infrage kommt, wären Analytikmethoden wie NMR-Spektroskopie, GPC, MS etc. ebenso nicht von Nutzen gewesen, da sich die abgespaltete Methylgruppe als Unterschied der beiden Makromoleküle kaum bemerkbar gemacht hätte.

Allerdings wurde ein vermeintliches Reaktionsende durch die Optik des Reaktionsgemisches indiziert. Zu Beginn der Entschüttung entstand zunächst ein einphasiges braunes Gemisch bestehend aus Polymer, THF, Wasser und Lithiumhydroxid. Im Laufe der Reaktion jedoch kam es zu einer Phasenseparation, bei der die organische Phase immer heller wurde und die wässrige einen braunen Farbton annahm. Nach 17 Stunden war die organische Phase vollständig aufgeklärt und farblos. Dies deutete darauf hin, dass zumindest der Großteil der Wiederholungseinheiten als Salz vorlag, was die Hydrophilie des Polyisocyanids und damit die Unlöslichkeit in THF verursachte.

Aufgrund dessen wurde mit der Aufarbeitung fortgefahren. Durch das Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure fiel das Polymer in Form eines gelben, flockigen Feststoffs aus. Nach Filtration und mehrmaligem Waschen mit Wasser konnte das gewünschte Polymer poly-**80** mit einer Ausbeute von 90% isoliert werden.

Anhand von Löslichkeitstests konnte festgestellt werden, dass das erhaltene L-Valin-Polymer poly-**80** in den gängigen organischen Lösungsmitteln wie CHCl₃, DCM, THF, DMF, Benzol und Dioxan nicht löslich war. Allerdings war die beabsichtigte DMSO-Löslichkeit vorhanden.

Eine Auskunft über die Molmassen und Molekulargewichtsverteilungen konnte allerdings nicht erhalten werden, da eine GPC-Analyse aufgrund einer nicht ausreichenden DMSO-Löslichkeit von poly-**80** nicht möglich war. Jedoch konnte bereits auf der Stufe des methylveresterten Polymers poly-**78** gezeigt werden, dass mithilfe der Ni-katalysierten Polymerisation hohe Molekulargewichte bzw. lange Polymerketten erzielt wurden (Vgl. Abb. 4.3), die auch nach der Verseifung zu poly-**80** weitestgehend erhalten bleiben.

Zur Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften wurde ein *Annealing* des Polymers durchgeführt, dessen zeitlicher Verlauf mittels CD-spektroskopischer Messungen dokumentiert wurde. Im Allgemeinen wurden für analytische Zwecke zunächst ein *Annealing* mit geringen Substanzmengen (z.B. 5 mg Polymer in 50 mL Lösungsmittel) getestet. Wurden optimale *Annealing*-Parameter wie Temperatur, Dauer und Lösungsmittel gefunden, wurde das *Annealing* im Anschluss mit der Gesamtmenge des Polymers durchgeführt.

Da poly-**80** mit keinem Lösungsmittel außer DMSO kompatibel war, wurde das Polymer in DMSO *annealt*. Hierfür wurde zunächst eine hohe Temperatur von 150°C gewählt, um die

Bildung der thermodynamisch stabilsten Konformation zu beschleunigen. Die in unterschiedlichen Zeitabständen gemessenen CD-Spektren, welche während des *Annealings* aufgenommen wurden, sind in Abbildung 4.5 A dargestellt.

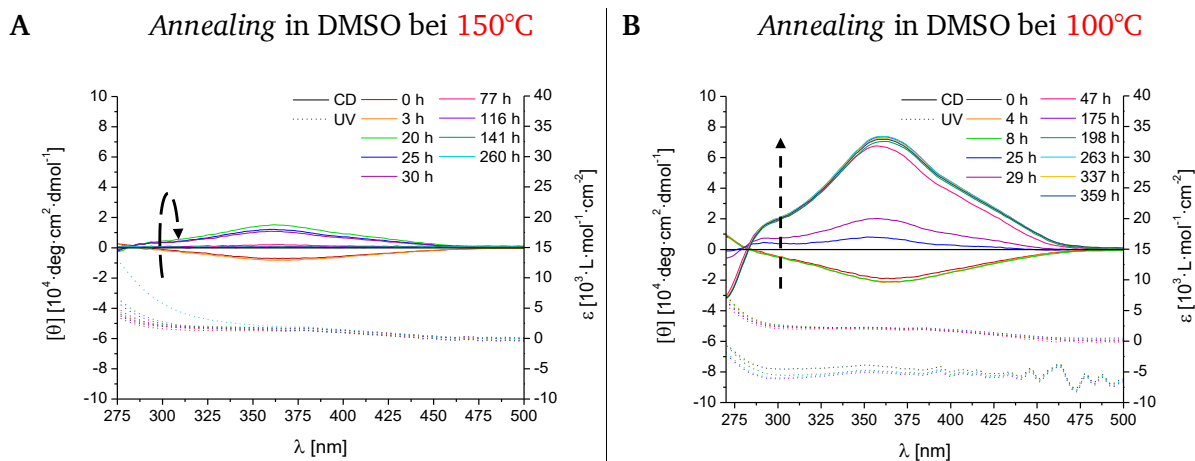


Abbildung 4.5: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Valin-Polymer poly-80, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von (A) 150°C und (B) 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Die CD-spektroskopische Analyse zeigte, dass das L-Valin-Polymer poly-80 zu Beginn des *Annealings* einen schwach negativen COTTON-Effekt bei ~360 nm mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx -8.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ aufwies. Zwar konnte bereits nach 20 Stunden ein Vorzeichenwechsel hin zu einem positiven COTTON-Effekt beobachtet werden, allerdings brach dieser nach kürzester Zeit ein. Daraus lässt sich folgern, dass eine *Annealing*-Temperatur von 150°C eine Racemisierung der Polymer-Helix bzw. vollständige Aufhebung der helikalen Konformation zur Folge hat. Aus diesen Gründen wurde das *Annealing* von poly-80 bei einer niedrigeren Temperatur von 100°C wiederholt (Abbildung 4.4 B), welche an die *Annealing*-Temperatur von Toluol-basierten Systemen aus der Literatur angelehnt ist.^[162]

Im Gegensatz zum vorigen *Annealing* führte das zweite *Annealing* bei 100°C zu einer äußerst stark ausgeprägten, helikalen Konformation von poly-80. Auch hier änderte sich das Vorzeichen des COTTON-Effekts bereits nach 25 h von negativ zu positiv, was mit der Inversion des helikalen Drehsinns von einem zum anderen verbunden ist. In diesem Fall stieg der Wert für die molare Elliptizität bei 360 nm jedoch insgesamt über einen Zeitraum von 7 Tagen an, bis eine Sättigung bei einem Wert von $[\theta] \approx +72.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ erreicht war. Die erhaltenen *Annealing*-Parameter wurden anschließend auf die Gesamtmenge des Polymers übertragen, um danach poly-80 NMR-spektroskopisch untersuchen zu können, allerdings ergaben sich Probleme bei der Isolierung des Polymers aus DMSO. Sowohl mittels Destillation als auch Lyophilisation der DMSO-haltigen Polymerlösung konnte das DMSO nicht vollständig entfernt werden. Daher

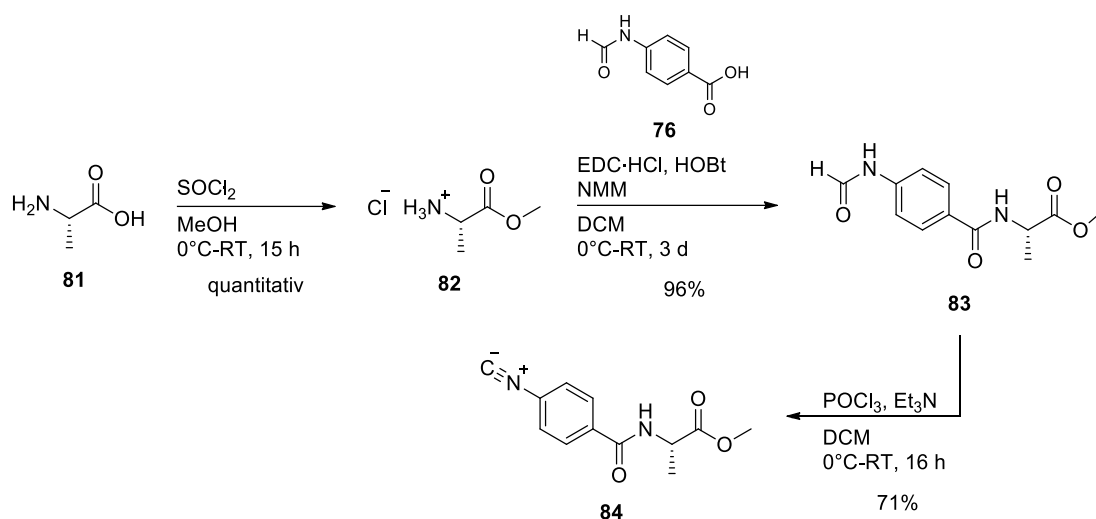
wurde versucht, das Polymer in dest. Wasser zu fällen. Dabei bildete sich ein schleimartiger Bodensatz aus Polymer in Wasser, weshalb diese Aufarbeitungsstrategie verworfen wurde. Als nächstes wurde der DMSO-nasse Polymerrückstand in Natronlauge (1 M) gelöst. Dies hatte den Zweck, das Polymer zu deprotonieren, um das entsprechende Salz herzustellen und dieses im wässrigen Medium zu lösen. Zur erneuten Fällung des Polymers wurde hier wie bei der Synthese von poly-**80** ebenfalls angesäuert. Nach Filtration und mehrmaligem Waschen mit Wasser konnte das Polymer ohne geringste DMSO-Rückstände isoliert werden. Eine anschließende CD-spektroskopische Messung zeigte, dass die zuvor beobachtete helikale Konformation auch nach der Aufarbeitung mittels Natronlauge und Salzsäure erhalten bleibt.

Um das L-Valin-Polymer poly-**80** als Alignment-Medium einsetzen zu können, musste es zunächst auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften getestet werden. Hierfür sollte eine 20%-Probe aus dem Polymer und deuteriertem DMSO präpariert und anschließend mittels ^2H -NMR-Spektroskopie untersucht werden. Leider konnte eine derart konzentrierte NMR-Probe nicht angesetzt werden, da die DMSO-Löslichkeit des Polymers hierfür nicht ausreichend war. Auch durch Verdünnen der Probe konnte ein Großteil des Polymers nicht gelöst werden, weshalb eine weiterführende Analyse des L-Valin-Polymers poly-**80** nicht möglich war.

4.1.2.1.2 PIN-L-Ala (poly-**85**)

Wie im vorigen Kapitel erwähnt zeigte das L-Valin-basierte Polyisonitril poly-**80** eine geringe DMSO-Löslichkeit, was die weitere Untersuchung auf flüssigkristalline Eigenschaften in DMSO verhinderte. Daher wurde angestrebt, die kleinste chirale Aminosäure L-Alanin **81** in der Monomersynthese einzusetzen, um durch maximale Reduktion der unpolaren Molekülteile die DMSO-Löslichkeit zu erhöhen.

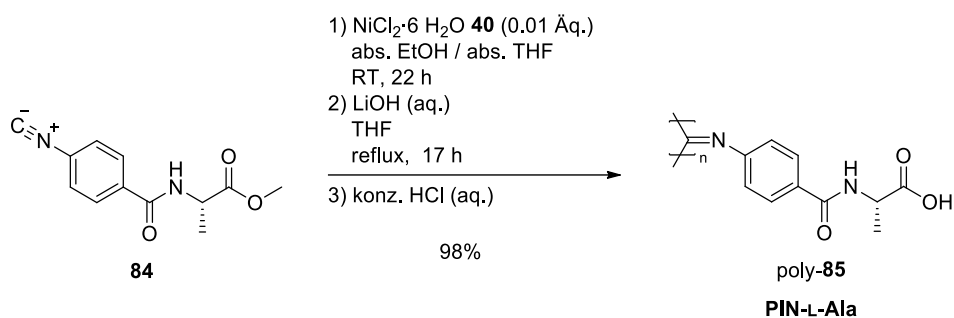
Bei der Synthese des L-Alanin-basierten Monomers wurde analog zu der zuvor beschriebenen Isonitrilsynthese, bestehend aus einer Aminosäure, vorgegangen (Schema 4.14).



Schema 4.14: Dreistufige Synthese des L-Alanin-basierten Monomers **84**.

Zunächst wurde der literaturbekannte Dimethylester **82** aus L-Alanin **81** hergestellt.^[224] Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation wurde das Produkt **82** quantitativ in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. Zur Verknüpfung des chiralen Bausteins mit der 4-Formamidobenzoessäure **76** wurde eine abgewandelte Synthesevorschrift mittels 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) angewendet, die in der Literatur als effiziente Verknüpfungsstrategie gilt.^[225] In Kombination mit *N*-Methylmorpholin (NMM) als Base konnte die Reaktion zum gewünschten Formamid **83** aus den Edukten **76** und **82** erfolgreich durchgeführt werden. Dabei konnte das literaturunbekannte Amid **83** nach säulenchromatographischer Aufreinigung elementaranalysenrein mit einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert werden. Um zum gewünschten Monomer **84** zu gelangen, wurde Formamid **83** unter basischen Bedingungen mittels Phosphoroxychlorid dehydratisiert. Auch hier wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Das L-Alanin-basierte Isonitril **84** konnte ebenfalls elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 71% erhalten werden.

Nach der erfolgreichen Herstellung des Monomers **84** wurde dieses direkt zum gewünschten L-Alanin-Polymer poly-**85** umgesetzt (Schema 4.15). Hierzu wurde das Isonitril **84** mithilfe von $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in einem Verhältnis von 100:1 ($[\text{M}]/[\text{I}]$) polymerisiert. Im Gegensatz zur Synthese des L-Valin-Polymers poly-**80** wurde hier auf den aufwendigen Isolierungsschritt des geschützten Polymers poly-**84** mittels Fällung verzichtet. Stattdessen wurde direkt mit der Verseifung mittels Lithiumhydroxid fortgefahren, nachdem ein vollständiger Umsatz von **84** (DC-Kontrolle) festgestellt wurde.



Schema 4.15: Polymerisation von L-Alanin-Monomer **84** und anschließende Verseifung zu poly-**85**.

Bei der Aufarbeitung der Verseifungsreaktion konnte beobachtet werden, dass das Polymer poly-**85** zwar beim Ansäuern in Wasser ausfiel, jedoch zeigte das Polymer eine geleeartige Konsistenz, gegensätzlich zu den anderen Polymeren, die häufig die Form eines gelben, flockigen Feststoffs annahmen. Dies stellte aber bei der Isolierung des Polymers keine Herausforderung dar. Nach Filtration konnte das gewünschte L-Alanin-Polymer poly-**85** als brauner Feststoff nahezu quantitativ isoliert werden.

Wie erhofft, löste sich poly-**85** erfreulicherweise gut in DMSO und Methanol, und geringfügig in THF. Für die GPC-Analyse wurde eine DMSO-kompatible Säule mit einem PMMA-Standard eingesetzt. Die Auswertung des entsprechenden Chromatogramms ergab eine monomodale Molekulargewichtsverteilung mit einer mittleren Molmasse von $M_w = 5.6 \cdot 10^5$ g/mol und eine Dispersität von 3.23. Zwar weicht der ermittelte Wert für die Molmasse deutlich vom erwarteten ($M_{\text{theo}} = 2.2 \cdot 10^4$ g/mol) ab, aber er gibt eine ungefähre Größenordnung für das hergestellte Polymer wieder. Auch hier kann die Ungenauigkeit der Verwendung des PMMA-Standards zugeschrieben werden, dessen hydrodynamisches Volumen nur begrenzt mit dem von poly-**85** vergleichbar ist.

Zur Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften wurden CD-spektroskopische Messungen von poly-**85** in DMSO durchgeführt, womit der Zustand der helikalen Konformation während des *Annealings* ermittelt werden sollte (Abbildung 4.6).

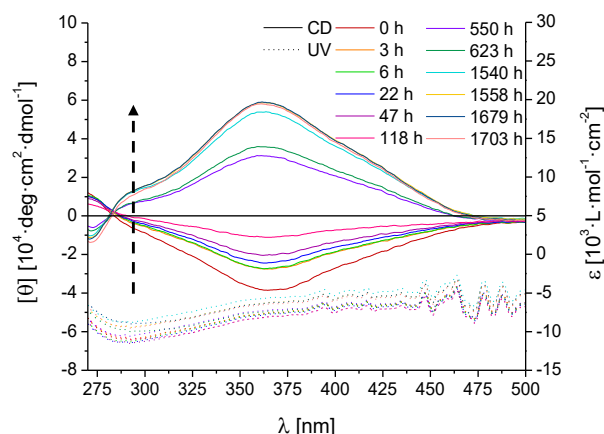


Abbildung 4.6: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Ala-Polymer poly-**85**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Mithilfe der CD-Spektren konnte festgestellt werden, dass das Alanin-Polymer poly-**85** bereits nach der Polymerisation und Verseifung einen stark ausgeprägten, negativen COTTON-Effekt mit einer Elliptizität von $[\theta] \approx -38.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ ($t=0 \text{ h}$) aufwies. Das Vorliegen der Polymerhelix mit solch einem Anfangswert indizierte den starken Einfluss von L-Alanin beim Vorgeben des helikalen Drehsinns während der Polymerisation. Beim *Annealing* in 100°C heißem DMSO nahm der Wert für den COTTON-Effekt stetig ab und näherte sich dem Wert von 0, sodass das *Annealing* zunächst als vergebens erachtet wurde. Beim weiteren Voranschreiten der thermischen Behandlung konnte jedoch ein Vorzeichenwechsel beobachtet werden. Eine Sättigung trat nach einer *Annealing*-Dauer von über 2 Monaten ein, wobei ein erstaunlicher Wert von $[\theta] \approx +59.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ für die helikale Konformation des L-Alanin-Polymers poly-**85** erhalten wurde.

Da das *Annealing* länger als zwei Monate erfolgen musste, um die thermodynamisch stabilste Form von poly-**85** zu erzielen, schien das Polymer für den Einsatz als Alignment-Medium nicht sonderlich praktikabel zu sein. Jedoch sollte trotzdem überprüft werden, ob das Alanin-Polymer poly-**85** überhaupt flüssigkristalline Eigenschaften besaß. Hierfür wurde nicht *annealtes* Polymer verwendet, bei dem vom Vorliegen einer stark ausgeprägten, helikalen Konformation ausgegangen wurde. Die Anfertigung einer 30%-igen Probe von L-Ala-Polymer poly-**85** in deuteriertem DMSO war nach mehreren Tagen, sowie durch Erhitzen tatsächlich möglich. Das entsprechende Deuteriumspektrum ist in Abbildung 4.7 dargestellt.

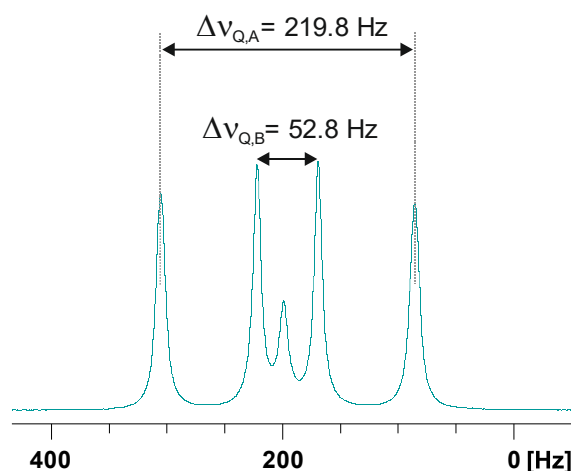


Abbildung 4.7: Ausschnitt des ^2H -NMR-Spektrums, welches von nicht *annealtem* poly-**85** in DMSO-d_6 (30%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #1.

Erfreulicherweise konnte hierbei eine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals beobachtet werden. Das ^2H -Spektrum weist zum einen vier intensive Signale auf, die den orientierten Deuteriumkernen der beiden DMSO-Methylgruppen zugeordnet wurden. Zum anderen wurde ein schwaches Signal im Zentrum detektiert, was dem Restsignal von isotropem DMSO entspricht. Dies war ein Anzeichen für die Koexistenz beider Phasen, isotrop und anisotrop, was jedoch auf die Unterschreitung der kritischen Konzentration von poly-**85** deutete.

Mithilfe des Deuteriumspektrums wurde zum einen bestätigt, dass das hergestellte Polyisonitril poly-**85** die Fähigkeit besitzt, flüssigkristalline Phasen in reinem DMSO ausbilden zu können, zum anderen wurde eine doppelte Aufspaltung des DMSO-Signals im Deuteriumspektrum beobachtet, was auf die von poly-**85** erzeugte chirale Umgebung zurückgeführt werden kann. In einer isotropen, achiralen Umgebung verhalten sich die beiden Methylgruppen bzw. dessen Deuteriumkerne aufgrund der chiralen Sulfoxideinheit enantiotop zueinander, weshalb die Signale beider CD_3 -Gruppen bei derselben chemischen Verschiebung erscheinen (Abbildung 4.8 A). Liegt eine Anisotropie vor, spaltet das Signal der Methylgruppen aufgrund der Verschiebungen der ZEEMAN-Niveaus gleichermaßen auf (Vgl. Kapitel 2.1.2.1), jedoch bleibt es bei der ursprünglichen Resonanzfrequenz ν_0 , da das stereochemische Verhältnis weiterhin enantiotop ist (Abbildung 4.8 B). Erst durch eine chirale Umgebung, welche beispielsweise durch ein chirales Alignment-Medium induziert werden kann, verhalten sich die Methylgruppen diastereotop zueinander, da die Spiegelsymmetrie entfällt. Dabei können für die beiden diastereotopen Methylgruppen zwei Dubletts (max. vier Signale) beobachtet werden, die sich deutlich in der quadrupolaren Kopplung und sich marginal in der Resonanzfrequenz unterscheiden (Abbildung 4.8 C).^[132, 226-227] Allerdings ist zu beachten, dass der Einsatz chiraler Medien nicht automatisch zu einer bemerkbaren, chiralen Umgebung führen muss, da es von

den orientierenden Eigenschaften des Mediums sowie von der Fähigkeit, chirale Informationen auf ein Analyt- oder Lösungsmittelmolekül zu übertragen, abhängt. Im Falle von poly-**85** stellte das ^2H -NMR-Spektrum (Abbildung 4.7) einen Hinweis dar, dass das hergestellte Polymer möglicherweise ausgeprägte enantiodifferenzierende Eigenschaften besitzt. Auf weitere NMR-spektroskopische Untersuchungen bezüglich der flüssigkristallinen und orientierenden Eigenschaften wird in Kapitel 4.2 eingegangen.

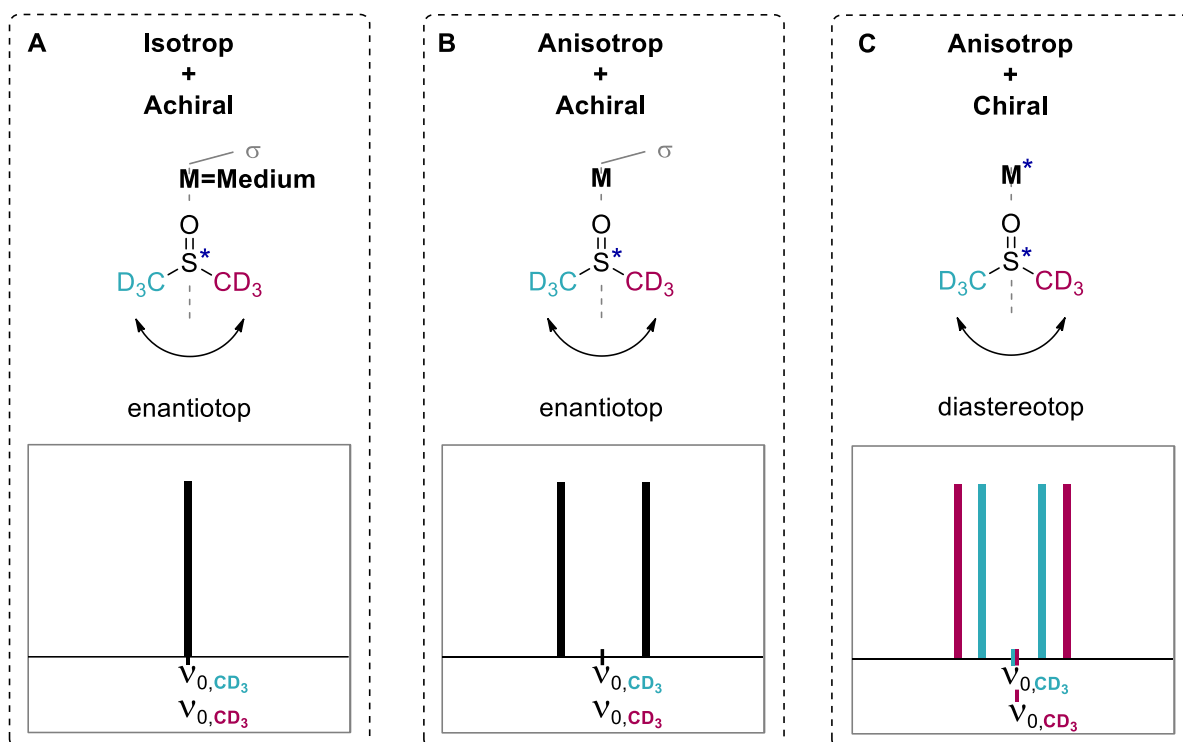


Abbildung 4.8: Mögliche Aufspaltungsmuster des Deuteriumssignals von DMSO-d_6 in Abhängigkeit der vorliegenden Umgebung: (A) in isotroper, achiraler Lösung, (B) in einem achiralen Alignment-Medium und (C) in einem chiralen Alignment-Medium.^[132, 226-227]

Am Beispiel des L-Alanin-Polymers poly-**85** konnte erfolgreich demonstriert werden, dass dieses nicht nur LLC-Phasen in reinem DMSO ausbilden kann, sondern auch vermutlich orientierende und sogar enantiodifferenzierende Eigenschaften besitzt. Für die Ergebnisse weiterführender NMR-spektroskopischer Analysen wird auf Kapitel 4.2 verwiesen.

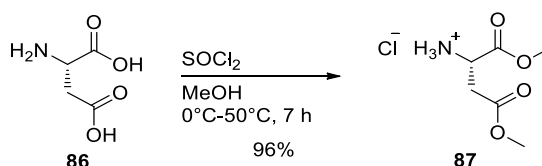
4.1.2.1.3 PIN-L-Asp (poly-90)

Mithilfe der bisherigen Ergebnisse konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass die allgemeine Grundstruktur der Polyarylisonitrile durchaus das Potential hat, als Basis für DMSO-kompatible LLC-Medien zu dienen. Es zeigte sich, dass die freie Säuregruppe eine DMSO-Löslichkeit des Polymers bewirken kann. Die Verwendung eines *p*-substituierten Phenylisonitrilderivats sowie einer Aminosäure in der Monomerseitenkette führte dazu, dass eine helikale Überstruktur mit bevorzugtem Drehsinn ausgebildet wurde und diese in Gegenwart von DMSO als Lösungsmittel intakt blieb.

Anhand der zuvor beschriebenen Polyarylisonitrile poly-80 und poly-85 konnte gezeigt werden, dass durch den Austausch der Valin-Einheit in der Monomerseitenkette mit der strukturell kleineren Alanin-Einheit die DMSO-Löslichkeit des Polymers deutlich erhöht werden konnte.

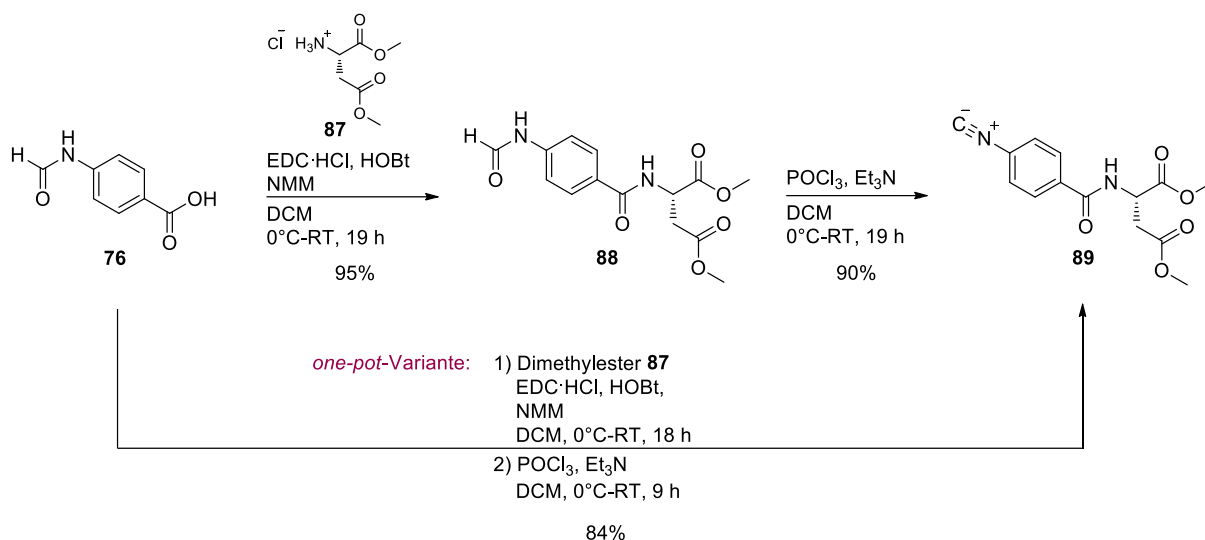
Eine weitere Möglichkeit zur Steigerung der DMSO-Löslichkeit liegt in der Erhöhung der Anzahl an Säuregruppen pro Wiederholungseinheit des Polymers. Parallel zur Synthese des L-Alanin-basierten Polymers poly-85 wurde eine zweite Strategie verfolgt, in der L-Asparaginsäure 86 in der Monomersynthese eingesetzt wurde, welche zwei Säuregruppen enthält.

Zunächst wurde der literaturbekannte Dimethylester 87 aus L-Asparaginsäure 86 hergestellt (Schema 4.16).^[228]



Schema 4.16: Veresterung von L-Asparaginsäure 86 mittels Thionylchlorid zu Dimethylester 87.^[228]

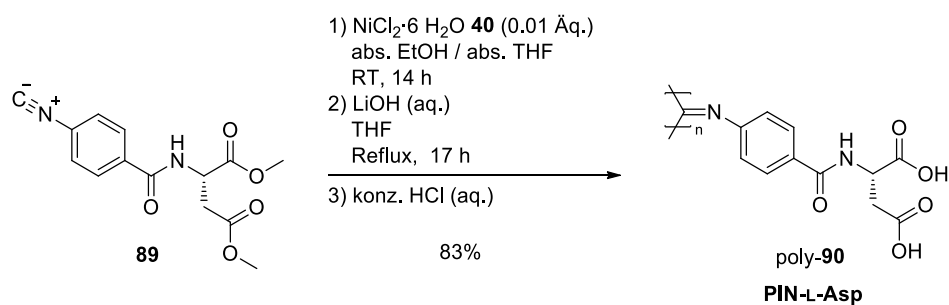
Bei der Synthese des L-Asparaginsäure-basierten Monomers 89 wurde analog zur Synthese des L-Alanin-Monomers 84 vorgegangen. Im nächsten Schritt wurde der Dimethylester 87 mit Formamid 76 unter den üblichen Bedingungen verknüpft (Schema 4.17). Die anschließende Dehydratisierung von 88 mittels POCl_3 verlief ebenfalls wie gewünscht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das L-Asparaginsäure-Monomer 89 hierbei mit einer Ausbeute von 90% als Öl isoliert werden. Die Identität und die hohe Reinheit des literaturunbekannten Monomers 89 konnten mittels diverser Analytikmethoden wie z.B. NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie belegt werden.



Schema 4.17: Synthese des L-Asparaginsäure-basierten Monomers **89** über eine zweistufige Sequenz und über eine *one-pot*-Variante.

Obwohl die zweistufige Synthesesequenz, ausgehend von Formamid **76** und Amin **87**, bereits ein schneller Weg zur Herstellung des Monomers **89** darstellte, wurde parallel getestet, ob die Synthese durch eine *one-pot*-Strategie beschleunigt werden kann. Die *one-pot*-Variante beinhaltet dieselben Reagenzien wie die konventionelle Route, allerdings wurde hier nach der vollständigen Umsetzung auf die Isolierung des Formamids **88** verzichtet und direkt mit der Dehydratisierung fortgefahren. Nach den üblichen Aufarbeitungsschritten konnte das Monomer **89** ebenfalls mit einer guten Ausbeute von 84% hergestellt werden. Im Vergleich dazu konnte über die zweistufige Synthese ausgehend von Formamid **76** eine Gesamtausbeute von 86% für Produkt **89** erhalten werden. Daraus schließt sich, dass die *one-pot*-Variante nicht nur prinzipiell möglich ist, sondern auch eine effizientere Alternative zur Synthese von Arylisonitrilen darstellen kann.

Wie bereits bei der Synthese des L-Alanin-basierten Polyisonitril beschrieben, wurde das Isonitril **89** anschließend ebenfalls in einer Ni(II)-katalysierten Polymerisation umgesetzt und polymeranalog entschützt (Schema 4.18).



Schema 4.18: Polymerisation von L-Asparaginsäure-Monomer **89** und anschließende Verseifung zu poly-**90**.

Da nach der Verseifung zunächst das Lithium-Salz des Polymers entstand, wurde die wässrige Polymerlösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Dabei fiel das Polymer nicht aus, sondern verblieb in Lösung. Dies deutete darauf hin, dass die zusätzliche Säuregruppe pro Wiederholungseinheit die gewünschte Steigerung bzgl. der Polarität des Polymers hervorbrachte, sodass das resultierende Polyisonitril poly-**90** nun wasserlöslich war.

Zur Isolierung des Polymers poly-**90** gab es die Möglichkeit, das Wasser über Lyophilisation zu entfernen. Allerdings war dieser Weg nicht sinnvoll, da Verunreinigungen wie das beim Ansäuern entstandene LiCl-Salz im Polymer zurückbleiben würden. Daher wurde versucht, die wässrige Polymerlösung in diversen Lösungsmittel wie THF, Methanol, DCM, Toluol, etc. zu fällen, jedoch vergeblich. Die wässrige Polymerlösung wurde trotzdem lyophilisiert, um den Rückstand in einem anderen Lösungsmittel lösen und erneut in einem anderen Medium fällen zu können. Dabei stellte sich heraus, dass das Polymer poly-**90** nur wasser- und DMSO-löslich war. Somit wurde der Rückstand in DMSO gelöst und erneut Fällungstests durchgeführt. Parallel dazu wurde die Löslichkeit von LiCl untersucht. Es konnte ein überschneidendes Lösungs- bzw. Fällungsmittel gefunden werden. In THF fiel das in DMSO gelöste Polymer als gelber Feststoff aus, während sich LiCl darin hervorragend löste. Durch Filtration und mehrmaliges Waschen konnte das Polymer poly-**90** letztendlich rein isoliert werden.

Allerdings konnte die Aufarbeitung mittels DMSO und THF, welche für einen kleinen Polymerisationsansatz praktikabel war, bei einem Scale-up der Polymerisation nicht reproduziert werden.

Beim Versuch, die Fällung wie zuvor beschrieben durchzuführen, bildete sich ein schleimartiger Bodensatz der DMSO-haltigen Polymerlösung. Somit musste erneut eine Strategie entwickelt werden, die zu einer erfolgreichen, reproduzierbaren Isolierung des Asparaginsäure-Polymers poly-**90** führte.

Ein unüblicher Ansatz für organische Polymere, jedoch eine gängige Methode zur Isolierung von wasserlöslichen Polymeren stellt die Dialyse dar, welche in diesem Fall Anwendung fand. Der Vorteil der Dialyse ist die Verwendung einer semipermeablen Dialysemembran in Form eines Schlauchs. Hierfür wurde eine Membran aus regenerierter Cellulose mit einer Porengröße gewählt, welche die Diffusion von Molekülen mit einer maximalen Molmasse von bis zu 3.500 g/mol erlaubte. Da für poly-**90** ein Molekulargewicht von etwa 26.000 g/mol erwartet wurde, war der Dialyseschlauch ideal zur Separation der Lithiumsalze in Wasser. Durch regelmäßigen Austausch des Wassers wurden die Salze aus der Polymerlösung, welche sich im abgeklemmten Dialyseschlauch befand, herausgewaschen (Abbildung 4.9). Schließlich konnte das Polymer poly-**90** nach einer Dialysezeit von 7 Tagen sowie anschließender Lyophilisation als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 83% isoliert werden. Um die Reinheit des Polymers

zu überprüfen, wurden Tests mittels Flammenfärbung durchgeführt. Während reine Polyisocyanide wie z.B. das L-Valin-Polymer poly-80 eine orangene Flammenfärbung verursachen, zeigen bereits geringste Anteile an lithiumhaltigen Stoffen die für Lithium charakteristische intensiv rote Farbe. Der Test für das dialysierte Polymer poly-90 fiel negativ aus, womit der Erfolg der Dialyse bestätigt werden konnte.



Abbildung 4.9: Dialyse einer wässrigen Polymerlösung. Die Polymerlösung wird in den Dialyseschlauch gegeben und von beiden Seiten mit einer Klemme abgedichtet.

Da das L-Asparaginsäure-Polymer poly-90 erfolgreich isoliert werden konnte, wurde dieses zunächst mittels GPC untersucht. Bei poly-90 war nur eine Wasser- und DMSO-Löslichkeit vorhanden. Daher wurde die GPC-Messung von poly-90 mit DMSO als Eluenten und PMMA als Standard durchgeführt (Abbildung 4.10).

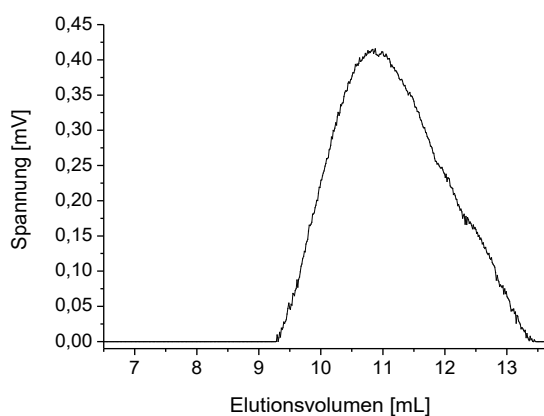


Abbildung 4.10: Ausschnitt des GPC-Chromatogramms von PIN-L-Asp poly-90.

Mithilfe des Chromatogramms kann gezeigt werden, dass für poly-**90** zwar eine breite, aber monomodale Molmassenverteilung erhalten wurde. Die Analyse ergab ein mittleres Molekulargewicht von $M_w = 1.4 \cdot 10^5$ g/mol mit einer Dispersität von $PDI = 2.47$. Der ermittelte Wert für die Molmasse weicht zwar vom erwarteten Wert ($M_{theo} = 2.6 \cdot 10^4$ g/mol) ab, jedoch wurde dies erneut auf die begrenzte Vergleichbarkeit mit dem PMMA-Standard begründet.

Die chiroptischen Eigenschaften von poly-**90** wurden mittels CD-Spektroskopie untersucht, wobei das *Annealing* bei 100°C in DMSO erfolgte (Abbildung 4.11 A). Hierfür wurde zunächst die Polymer-Charge untersucht, welche über Fällung isoliert wurde.

Das CD-Spektrum, welches zu Beginn des *Annealings* ($t = 0$ h) aufgenommen wurde, weist eine minimale Elliptizität von $[\theta] \approx -8.000$ deg·cm²/dmol auf. Die im weiteren Verlauf aufgenommenen Spektren zeigen, dass der Betrag der Elliptizität bei etwa 360 nm immer weiter abnimmt, sodass nach wenigen Tagen ein Sättigungswert von nahezu 0 erreicht wird. Dies deutete darauf hin, dass das *Annealing* bei 100°C in DMSO zum Einbruch der helikalen Konformation führte.

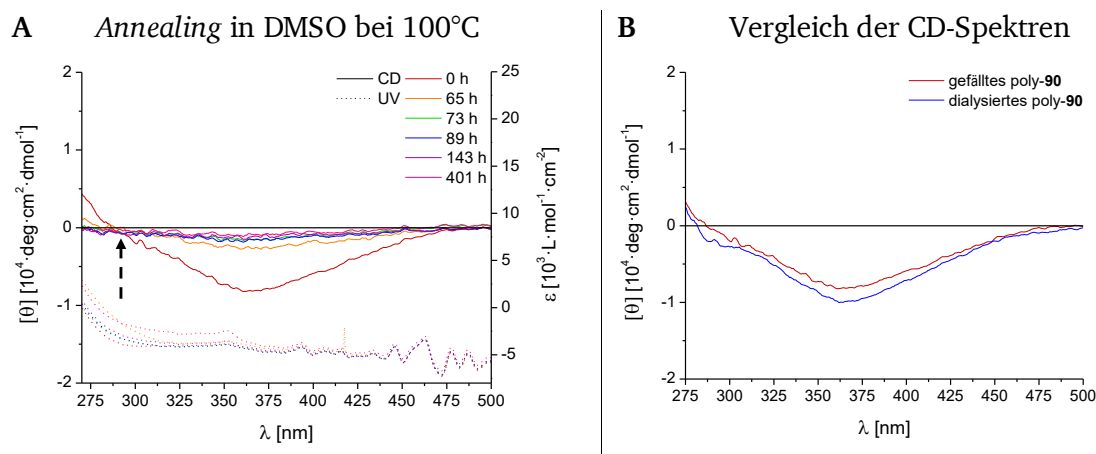


Abbildung 4.11: (A) Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von gefälltem Asparaginsäure-Polymer poly-**90**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. (B) Vergleich der CD-Spektren von poly-**90**, welches über Fällung sowie über Dialyse isoliert wurde. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Somit konnte mithilfe des *Annealings* gezeigt werden, dass die helikale Struktur des Asparaginsäure-Polymers poly-**90** in Gegenwart von hoher Temperatur nicht nur geschwächt, sondern auch vollständig zerstört wird. Da die helikale Konformation für die flüssigkristalline Eigenschaft sowie für den Einsatz als Alignment-Medium essentiell ist, wurde poly-**90** nicht *annealt*. Zudem wurde bei der Herstellung der zweiten Polymercharge, welche über die Dialyse isoliert wurde, bei „milden“ Temperaturen ($< 45^\circ\text{C}$) gearbeitet, damit der höchst mögliche Grad an Helikalität von poly-**90** erhalten blieb. Das entsprechende CD-Spektrum des dialysierten Polymers konnte den Einfluss der Temperatur zusätzlich bestätigen, da hier eine ausgeprägtere

Helix mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx -10.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ erhalten werden konnte (Abbildung 4.11 B).

Im nächsten Schritt erfolgte die NMR-spektroskopische Analyse von poly-**90**. Dabei sollte getestet werden, ob das Asparaginsäure-Polymer eine flüssigkristalline Phase ausbilden konnte. Zu Testzwecken wurde eine Probe des über Fällung isolierten Polyisonitrils und DMSO- d_6 mit einer Konzentration von 20.8% angefertigt. Mithilfe des entsprechenden Deuteriumspektrums konnte keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals beobachtet werden, was gegen die Existenz einer flüssigkristallinen Phase sprach. Allerdings war unklar, ob poly-**90** flüssigkristalline Eigenschaften aufweist und die gewählte Konzentration lediglich unterhalb der kritischen Konzentration lag. Daher wurde die Probe durch Zugabe des Polymers auf 24.5% aufkonzentriert, was jedoch zunächst auch zu keinem Erfolg führte. Bei der genaueren Untersuchung der Signalform fiel jedoch auf, dass das Deuteriumsignal auf beiden Seiten Schultern aufwies, was auf eine Veränderung in der Umgebung des DMSO-Moleküls deutete (Abbildung 4.12, mittig). Aus diesem Grund wurde die Probe weiter aufkonzentriert, sodass eine hochviskose Probe mit einer Konzentration von 35.7% erhalten wurde. Bei dieser Konzentration konnte nun mithilfe des ^2H -NMR-Spektrums eine eindeutige Quadrupolaufspaltung gezeigt werden (Abbildung 4.12, rechts).

^2H -NMR-Spektren von DMSO- d_6 in Gegenwart von poly-**90**

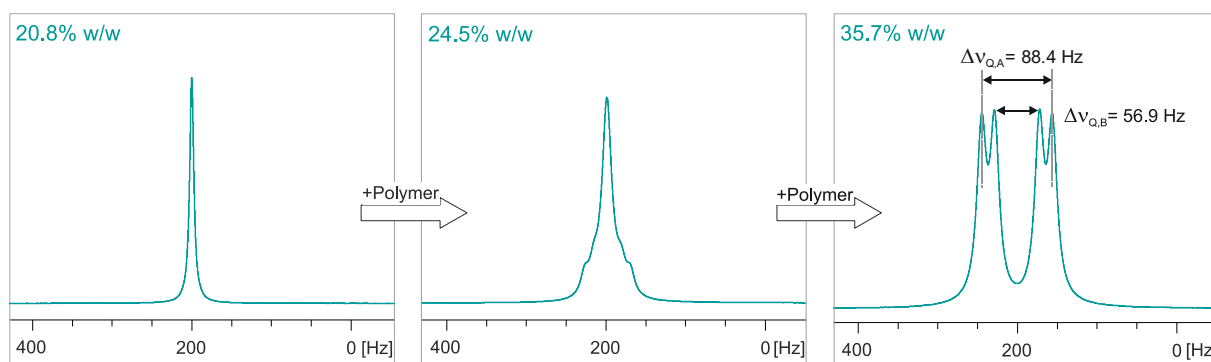


Abbildung 4.12: Ausschnitte der ^2H -NMR-Spektren, welche bei unterschiedlichen Polymerkonzentrationen von über Fällung isoliertem poly-**90** in DMSO- d_6 (500 MHz, 300 K) aufgenommen wurden. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #2-4.

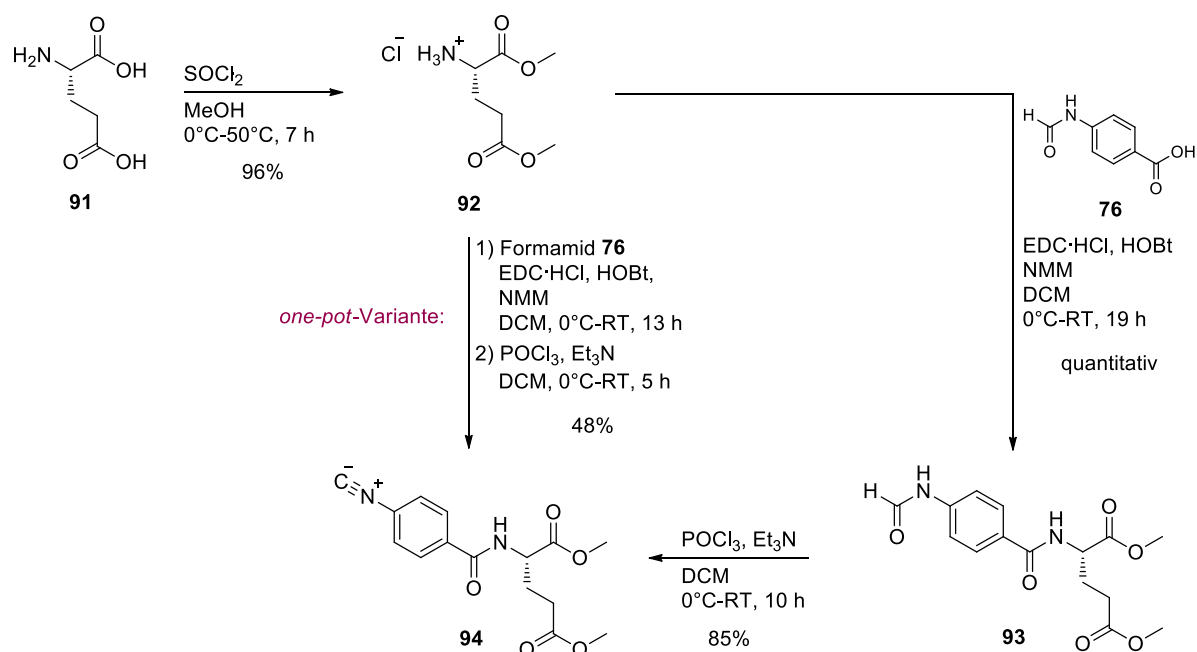
Die erhaltenen Ergebnisse zum L-Asp-Polymer poly-**90** zeigten, dass dieses, ähnlich zu PIN-L-Ala poly-**85**, ein hohes Potential besitzt, als DMSO-kompatibles Alignmentmedium eingesetzt zu werden. Die Untersuchungen hierzu werden in Kapitel 4.2 behandelt. Im Vergleich zu poly-**85** jedoch weist poly-**90** eine mäßig ausgeprägte, helikale Konformation auf, die sich zudem temperaturlabil verhält.

Als bisheriges Fazit kann festgehalten werden, dass helikal-chirale Polyisocyanide flüssigkristalline Phasen in reinem DMSO ausbilden können, was neben den neuen Erkenntnissen ein großer Fortschritt für das Erreichen der in dieser Arbeit gesetzten Ziele darstellt. Vor allem hat sich der Grundbaustein, bestehend aus einem *para*-substituierten Arylisocyanid, einer Aminosäure sowie der freien Säure-Gruppe als Löslichkeitsvermittelnde Einheit, als vielversprechend erwiesen, weswegen diese Strategie weiterverfolgt wurde.

4.1.2.1.4 PIN-L-Glu (poly-**95**)

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, konnte mit dem L-Asparaginsäure-basierten Polyisocyanid poly-**90** ein Polymer mit flüssigkristallinem Verhalten in DMSO erfolgreich hergestellt werden. Jedoch wurde für poly-**90** eine schwach ausgeprägte helikale Konformation erhalten, die sich temperaturlabil verhielt, was ein Problem bei der späteren NMR-spektroskopischen Anwendung darstellen könnte. Zur Weiterentwicklung des flüssigkristallinen L-Asp-Polymers poly-**90** wurde die Verwendung von L-Glutaminsäure **91** als chiralen Baustein in der Monomerstruktur angestrebt. Hierbei wurde sich erhofft, dass die beiden Säuregruppen weiterhin ihrer Funktion als Löslichkeitsvermittler nachgehen, aber gleichzeitig eine stabilere bzw. stärker ausgeprägte Helix mit einer bevorzugten Gängigkeit gebildet wird.

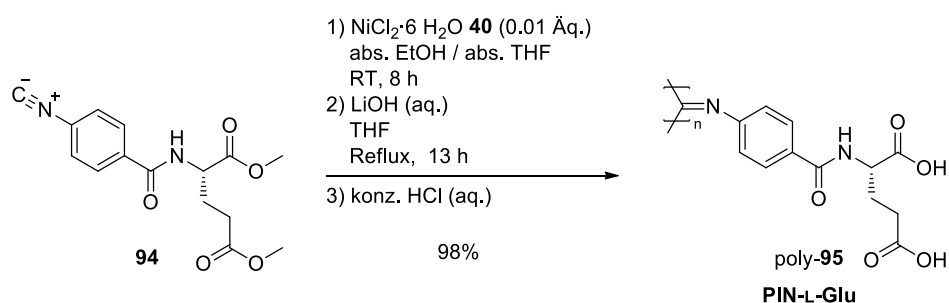
Um das entsprechende L-Glutaminsäure-basierte Monomer **94** herzustellen, wurde in Analogie die Syntheseroute des Asp-Monomers **89** angewendet (Schema 4.19).



Schema 4.19: Synthese des L-Glutaminsäure-Monomers **94** über eine zwei und eine einstufige (*one-pot*-Variante) Synthesesequenz ausgehend von L-Glutaminsäure **91**.

Im ersten Schritt erfolgte die Synthese mit der literaturbekannten Veresterung von L-Glutaminsäure **91** mittels Thionylchlorid.^[228] Nach Umkristallisation des Rohprodukts konnte der gewünschte Dimethylester **92** mit einer Ausbeute von 96% erhalten werden. Bei der nachfolgenden Umsetzung von **92** wurde zunächst die *one-pot*-Variante getestet, mit deren Hilfe das gewünschte Monomer **94** ohne Isolierung der Zwischenstufe hergestellt werden sollte. Dazu wurde das durch NMM freigesetzte Amin von **92** mit Formamid **76** in einer EDC- und HOBt-vermittelten Reaktion verknüpft und im Anschluss mittels Phosphoroxychlorid dehydratisiert. Dabei wurde zwar das gewünschte Isonitril **94** gebildet, jedoch konnte dieses nach säulenchromatographischer Aufreinigung nur mit einer mäßigen Ausbeute von 48% isoliert werden. Um die Ausbeute zu steigern, wurde deshalb die schrittweise Synthese durchgeführt. Die Kupplung von Dimethylester **92** mit Formamid **76** lieferte die Monomervorstufe **93** nahezu quantitativ. Anschließend wurde das elementaranalysenreine Kupplungsprodukt **93** in der Dehydratisierungsreaktion eingesetzt, wobei das Isonitril **94** in einer deutlich höheren Ausbeute von 85% erhalten wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die schrittweise erfolgende Synthesesequenz im Falle des L-Glutaminsäure-Monomers **94** Erfolg bringender war als die *one-pot*-Strategie (Ausbeute von 48%).

Die Polymerisation und nachfolgende Verseifung des Isonitrils **94** erfolgte nach dem Standardprotokoll mittels NiCl₂-Hexahydrat **40** (Schema 4.20).



Schema 4.20: Polymerisation von L-Glutaminsäure-Monomer **94** und anschließende Verseifung zu poly-**95**.

Die dünnschichtchromatographische Analyse indizierte einen vollständigen Umsatz von **94** nach bereits 8 Stunden Reaktionszeit. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und für mehrere Stunden refluxiert. Auch hier wurde das Ende der Verseifung anhand der farblosen THF-Phase, in der sich zuvor das braune Methylgeschützte Polymer poly-**94** befand, festgestellt. Nach Ansäuern der basisch vorliegenden Polymerlösung fiel das Polyisonitril poly-**95** zunächst aus. Während des Filtrier- und Waschvorgangs fiel jedoch auf, dass das Polymer nach und nach immer mehr in Lösung ging, je mehr Wasser zum Waschen bzw. Neutralisieren des Filterkuchens verwendet wurde. Dies

indizierte die Unlöslichkeit des Polymers in (verdünnter) Salzsäure und die Löslichkeit in Wasser, weshalb diese Aufarbeitungsmethode nicht mehr infrage kam. Daher wurde erneut die Dialyse als Aufarbeitungsmethode gewählt. Nach Wiederholung der Synthese zu poly-95 wurde das bei Ansäuern ausfallende Polymer als wässrige Suspension gegen Wasser dialysiert. Nach 12 Tagen entstand eine homogene Polymerlösung, die durch Lyophilisation von Wasser befreit werden konnte. Mittels Dialyse konnte das gewünschte L-Glutaminsäure-Polymer poly-95 mit einer sehr guten Ausbeute von 98% isoliert werden.

Zur Charakterisierung des hergestellten Polymers wurde es zunächst mittels GPC untersucht. Da bei poly-95 nur eine DMSO- und Wasserlöslichkeit bestand, erfolgte die GPC-Analyse in DMSO. Diese lieferte für poly-95 eine monomodale Verteilung mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 5.1 \cdot 10^5$ g/mol und einem PDI von 2.51. Die Abweichung der ermittelten Molmasse von der erwarteten ($M_{\text{theo}} = 2.8 \cdot 10^4$ g/mol) wurde hier ebenfalls auf die Verwendung des PMMA-Standards zurückgeführt.

Zur chiroptischen Analyse mittels CD-Spektroskopie wurde das Polymer thermisch bei 100°C in DMSO behandelt. Die entsprechenden CD-Spektren sind in Abbildung 4.13 dargestellt.

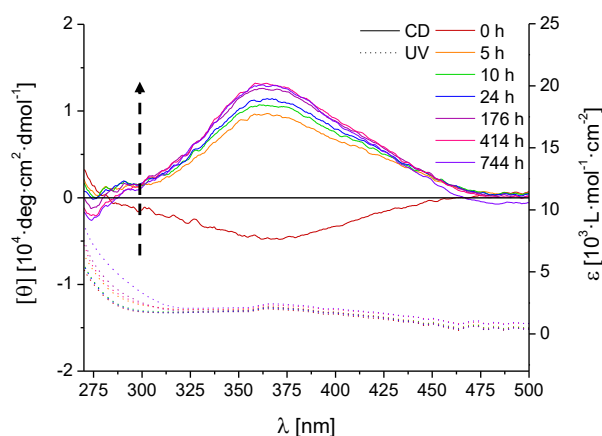


Abbildung 4.13: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Glu-Polymer poly-95, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Dabei konnte eindeutig gezeigt werden, dass im Gegensatz zu L-Asp-Polymer poly-90 das L-Glu-Polymer poly-95 nicht nur thermisch behandelt werden konnte, sondern währenddessen eine stark ausgeprägte Polymerhelix gebildet wurde. Eine Sättigung trat nach etwa 8 Tagen ein, bei der ein maximaler COTTON-Effekt von $[\theta] \approx +12.000$ deg·cm²/dmol beobachtet wurde. Dies stellt einen interessanten Befund dar. Die helikale Konformation des L-Asp-Polymers poly-90 schien thermodynamisch labil zu sein und wies einen COTTON-Effekt mit negativem Vorzeichen auf. Der Vergleich mit dem strukturell verwandten L-Glu-Polymer poly-95 deutete darauf hin,

dass bereits eine vermeintlich kleine CH₂-Gruppe drastische Unterschiede in den Polyeigenschaften hervorrufen kann, was in diesem Fall vermutlich auf die veränderte Lage der Seitenketten-Carboxylgruppe zurückgeht.

Nachdem das Polymer poly-**95** via *Annealing* in die thermodynamisch stabilere Konformation überführt werden konnte, wurde dieses auf flüssigkristalline Eigenschaften untersucht. Eine DMSO-Löslichkeit war zwar vorhanden, allerdings konnte eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zu PIN-L-Asp poly-**90** beobachtet werden. Die Probenpräparation einer Lösung aus poly-**95** in DMSO-d₆ verlief äußerst mühsam. Auch das zusätzliche Erwärmen der Probe konnte den Vorgang nicht beschleunigen. Dennoch konnte das L-Glu-Polymer poly-**95** mit einer Probenkonzentration von etwa 20% mittels ²H-NMR-Spektroskopie untersucht werden. Im entsprechenden Deuteriumspektrum konnte keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals detektiert werden. Daher wurde die Polymerkonzentration auf ca. 23% erhöht. Dabei konnte eine Deformierung in Form von Schultern im DMSO-Signal beobachtet werden, was ein Hinweis auf die sich ausbildende LLC-Phase des Polyisonitrils poly-**95** ist (Abbildung 4.14).

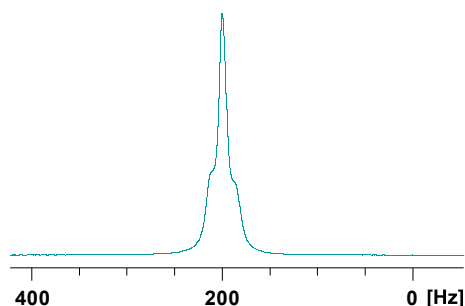


Abbildung 4.14: Ausschnitt des ²H-NMR-Spektrums, welches von poly-**95** in DMSO-d₆ (23%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #5.

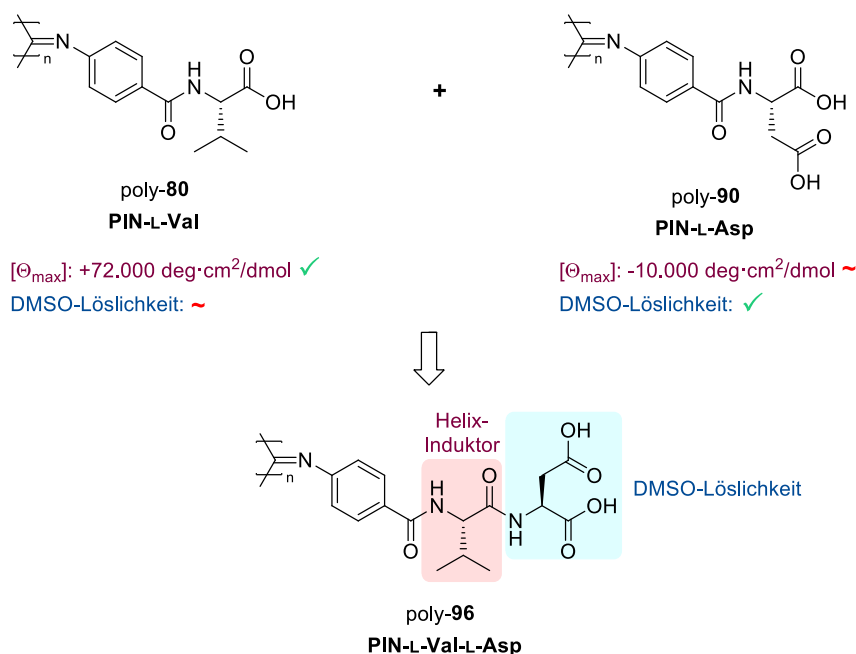
Eine weitere Erhöhung der Konzentration war in diesem Fall aufgrund der mangelnden DMSO-Löslichkeit nicht möglich. Da die kritische Konzentration von poly-**95** höchstwahrscheinlich deutlich über 23% ist und sich die Probenpräparation nicht als praktikabel erwies, wurden keine weiteren Untersuchungen zum L-Glutaminsäure-Polymer poly-**95** durchgeführt.

4.1.2.1.5 PIN-L-Val-L-Asp-(OMe)₂ (poly-97)

Zur Erhöhung der helikalen Stabilität von PIN-L-Asp poly-90 wurde neben der Entwicklung des Glutaminsäure-basierten Polyisonitrils poly-95, welches im letzten Kapitel beschrieben wurde, eine weitere Strategie verfolgt, die im Folgenden näher erläutert wird. Wie bereits erwähnt zeigte PIN-L-Asp poly-90 zwar vielversprechende Eigenschaften wie die DMSO-Löslichkeit, jedoch wurde bei poly-90 eine moderat ausgeprägte ($[\theta] \approx -10.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$) und temperaturlabile, helikale Konformation festgestellt.

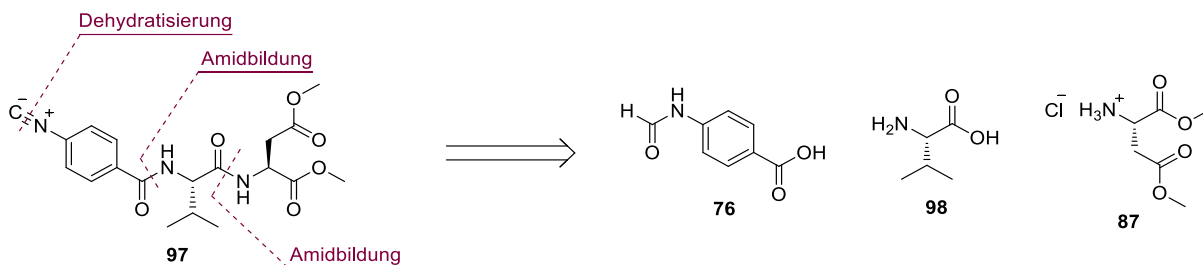
Im Vergleich hierzu konnte mit dem L-Valin-Polymer poly-80 eine äußerst rigide, einhändige Helix ($[\theta] \approx +72.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$) erzielt werden. Um die Stabilität der Polymerhelix steigern zu können, sollten die Vorteile beider bisher hergestellten Polymer derart kombiniert werden, dass das resultierende Polymer den Drehsinn von poly-80 mit der DMSO-Löslichkeit von poly-90 vereint. NOLTE et al. zeigten am Beispiel von Polyisocyanopeptiden, dass die Aminosäure, die sich am nächsten zum Polyisonitrilrückgrat befindet, den größten Einfluss auf die Helixgängigkeit ausübt, während weiter entfernte Aminosäuren keinen bzw. kaum einen Beitrag zum Drehsinn leisten.^[177, 189]

Als Konsequenz aus den genannten Argumenten ergab sich das Val-Asp-Polymer poly-96, dessen Synthese als nächstes angestrebt wurde (Schema 4.21).



Schema 4.21: Struktur des Peptid-basierten Polyisonitrils poly-96 basierend auf L-Valin und L-Asparaginsäure.

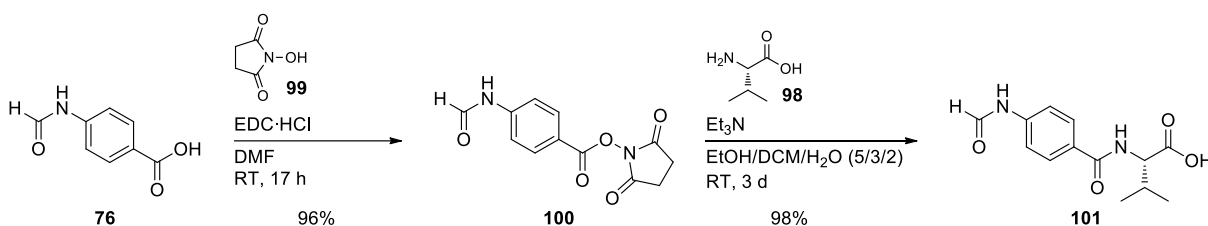
Analog zu den vorigen Polymeren lässt sich das gewünschte Polyisonitril poly-**96** über das Methyl-geschützte Monomer **97** realisieren. Eine komprimierte Variante der Retrosynthese zu Isonitril **97** ist in Schema 4.22 dargestellt.



Schema 4.22: Retrosynthetische Analyse von Isonitril **97** basierend auf den bereits hergestellten Verbindungen **76** und **87** sowie auf Aminosäure L-Valin **98**.

Um das gewünschte Monomer **97** synthetisch schnell und einfach zugänglich machen zu können, wurde ein Ansatz gewählt, bei dem relativ wenige Syntheseschritte nötig sind. Hierzu wurde das Isonitril auf das bereits hergestellte Formamid **76**, den Dimethylester **87** sowie auf die kommerziell erhältliche Aminosäure L-Valin **98** zurückgeführt.

In Syntheserichtung musste zunächst eine der beiden Amidbindungen geknüpft werden. Es wurde entschieden, dass die erste Amidbindung aus dem Formamid **76** mit L-Valin **98** gebildet werden sollte. Eine einfache Umsetzung der beiden Edukte **76** und **98** ohne Konkurrenzreaktion mit der Säuregruppe des L-Valins wäre nicht zielführend. Für die Kupplung wurde der im AK REGGELIN entwickelte Aktivester **100** hergestellt (Schema 4.23).^[209] Diese Strategie bietet den Vorteil, dass die isolierbare, lagerstabile Stufe **100** mit Alkoholen oder Aminen gekuppelt werden kann, ohne dabei zusätzliche Aktivierungsreagenzien einsetzen zu müssen.

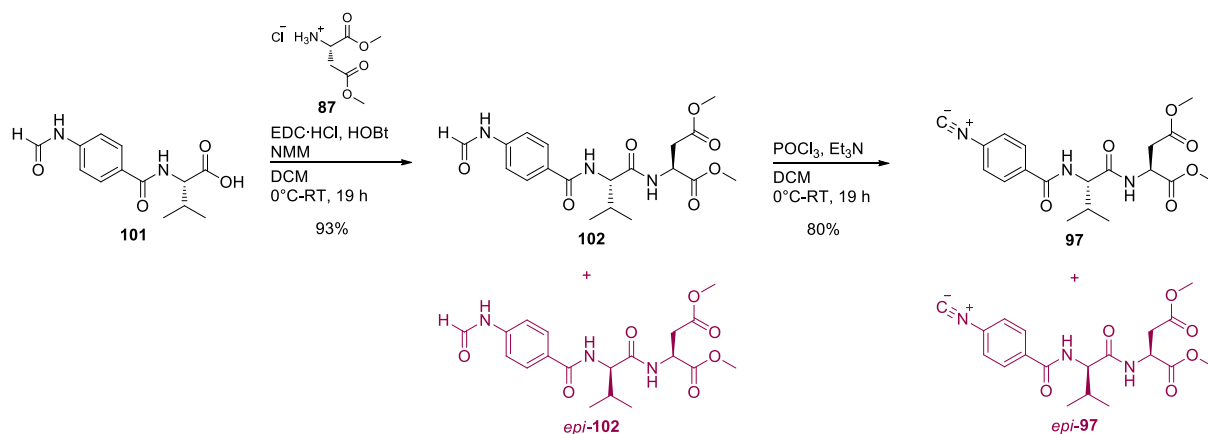


Schema 4.23: Zweistufige Synthese der Verbindung **101** ausgehend von 4-Formamidbenzoesäure **76** über den HOSu-Aktivester **100**.

Die Umsetzung des Formamids **76** mit *N*-Hydroxysuccinimid **99** fand erfolgreich statt. Durch eine simple Fällung in Wasser konnte der gewünschte Aktivester **100** nahezu quantitativ in hoher Reinheit isoliert werden. Im Anschluss erfolgte die Synthese des Formamids **101** aus dem HOSu-Aktivester **100** und L-Valin **98**. Für eine homogene Reaktionsmischung wurde hierbei auf ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol, Wasser und DCM zurückgegriffen, wodurch sowohl der

Aktivester **100** als auch die als Zwitterion vorliegende Aminosäure **98** in Lösung gingen. Dies führte dazu, dass das Produkt **101**, nach Ansäuern des basischen Reaktionsgemischs, ebenfalls mit einer nahezu quantitativen Ausbeute elementaranalysenrein erhalten werden konnte.

Für die zweite Amidkupplung wurde das hergestellte L-Valin-Derivat **101** mit dem Dimethylester der Asparaginsäure **87** nach dem bereits vorgestellten Protokoll mittels EDC·HCl und HOBT versetzt (Schema 4.24). Mittels DC wurde die Bildung eines Produkts festgestellt, welches nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 93% isoliert wurde. Die Ergebnisse der NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Analysen indizierten, dass es sich hierbei um das gewünschte Formamid **102** handeln könnte. Zudem stand die Elementaranalyse im Einklang mit der Bruttoformel von **102**, weshalb dieses zum gewünschten Isonitril dehydratisiert wurde (Schema 4.24).



Schema 4.24: Synthese der Valin und L-Asparaginsäure enthaltenden Isonitrile **97** und *epi*-**97** ausgehend von Formamid **101** über die Monomervorstufen **102** und *epi*-**102**.

Auch bei der Dehydratisierung konnte nur ein Produktpot beobachtet werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als farbloser, kristalliner Feststoff isoliert. Bei der Charakterisierung des Isonitrils fiel auf, dass zwar die Elementaranalyse mit der Bruttoformel von **97** übereinstimmte, jedoch die entsprechenden NMR-Spektren Verunreinigungen zeigten. Dies ließ darauf schließen, dass das Isonitril **97** möglicherweise als Diastereomerengemisch isoliert wurde (Schema 4.24). Zudem wurde vermutet, dass die Epimerisierung an der Valin-Einheit des Moleküls stattfand und diese bereits während der EDC-vermittelten Kupplung erfolgte. Zum besseren Verständnis der erhaltenen Ergebnisse, sollen im Folgenden die Protonenspektren der Monomervorstufe **102** bzw. *epi*-**102** und des Isonitrils **97** bzw. *epi*-**97** näher beschrieben werden, welche in Abbildung 4.15 dargestellt sind.

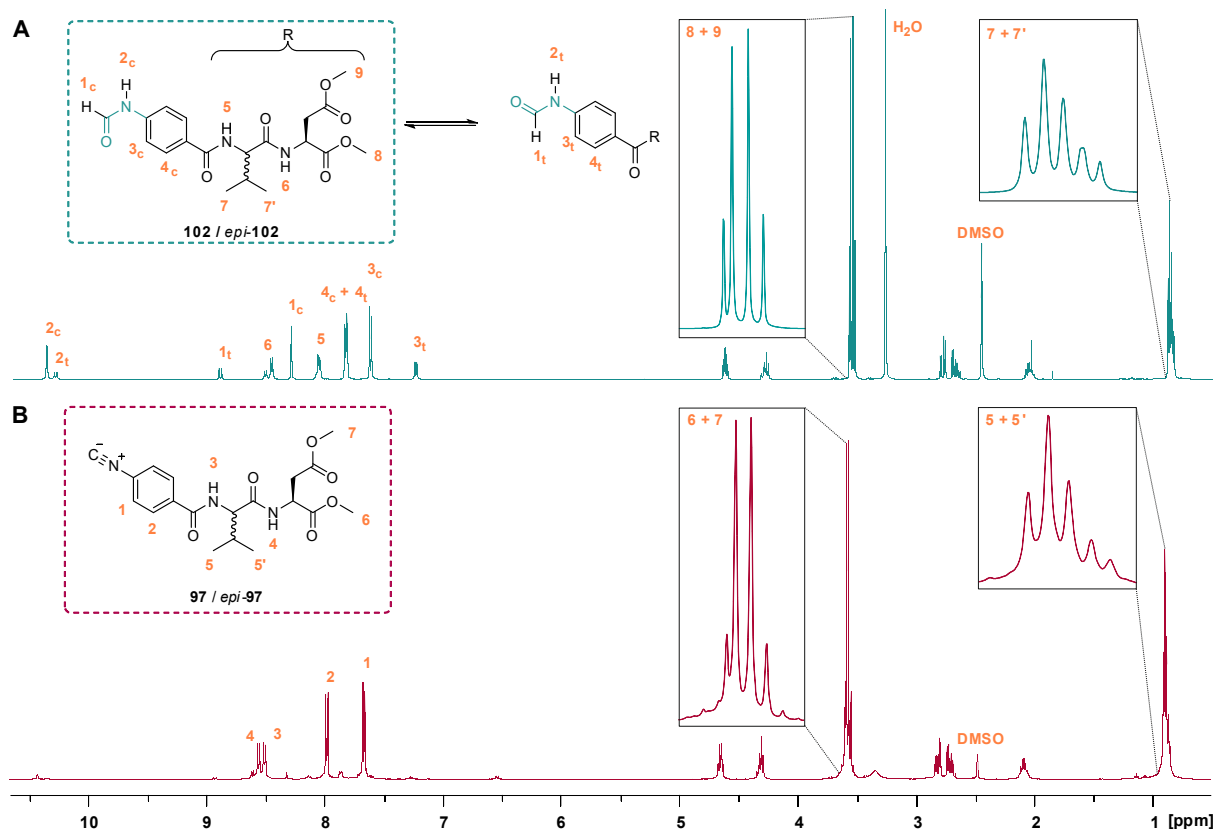


Abbildung 4.15: ^1H -NMR-Spektren des eingesetzten Formamidgemischs aus **102** und *epi*-**102** (A) und des erhaltenen Produktgemischs aus **97** und *epi*-**97** (B). Die Signalnummern in Spektrum (A) sind mit den Indices c für *cis*-Rotamer und t für *trans*-Rotamer versehen. Es wurden nur für die Diskussion relevante Signale mit Nummern versehen. Die Spektren wurden in DMSO-d_6 (500 MHz, 300 K) gemessen.

Die erwähnten Verunreinigungen im ^1H -NMR-Spektrum des Isonitrils **97** bzw. *epi*-**97** (Abb. 4.15 B) äußerten sich vor allem an den Signalen für die Methylgruppen der beiden Ester (Signal 6 und 7) sowie für die Methylgruppen des L-Valins (Signal 5 und 5'), da für das gewünschte Isonitril **97** halb so viele Signale erwartet wurden. Ähnliche Beobachtungen konnten zuvor bei der Vorstufe **102** bzw. *epi*-**102** gemacht werden, da auch hier ein doppelter Signalsatz für die Methylgruppen im Protonenspektrum erkennbar war (Abb. 4.15 A). Allerdings wurde der Befund bei Formamid **102** zunächst auf das Formamid-charakteristische Phänomen der Rotationsisomerie zurückgeführt, welches im Folgenden erläutert werden soll. Im Allgemeinen gibt es eine Besonderheit bei monosubstituierten Formamiden, die sich vor allem in den NMR-Spektren bemerkbar macht. Aufgrund des stabilisierenden, mesomeren Effekts der Amidbindung im Formamid werden im zeitlichen Mittel bestimmte Konformationen im Molekül wahrscheinlicher als andere. In diesem Fall kann die Formamidgruppe eine *cis*- oder *trans*-Stellung (Lage des Substituenten relativ zum O-Atom der Carbonylgruppe) einnehmen, wobei das *cis*-Rotationsisomer die deutlich stabilere Konformation darstellt.^[229] Beide Konformationen erzeugen einen drastischen Unterschied in der chemischen Umgebung eines in der Nähe liegenden Kerns, was einen doppelten Signalsatz im NMR-Spektrum zur Folge hat. Im Falle von

Formamid **102** wurde das dazugehörige Protonenspektrum wie folgt interpretiert (Abbildung 4.15 A). Wie erwartet waren im aromatischen Bereich des Spektrums Signale vorhanden, welche ausschließlich den beiden Rotameren von **102** zugeordnet werden konnten. Da im aliphatischen Bereich ebenfalls ein doppelter Signalsatz (z.B. Signale 7, 7', 8 und 9) beobachtet wurde, lag die Vermutung nahe, dass der Effekt der Rotationsisomerie auch bei den aliphatischen Protonen zum Tragen kam und es sich hierbei um das diastereomerenreine Formamid **102** handelte, weshalb mit der Synthese zum Isonitril **97** fortgefahren wurde. Bei der NMR-spektroskopischen Analyse des Isonitrils wurde ein einfacher Satz an Signalen erwartet, da die Rotationsisomerie durch Bildung der Isonitrilgruppe aufgehoben wird. Dies konnte jedoch nur teilweise festgestellt werden (Abbildung 4.15 B). Im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums konnten die Signale dem Monomer **97** zugeordnet werden. Allerdings hatte sich die Anzahl der Signale, welche von den CH_3 -Gruppen im Monomer **97** stammen, nicht reduziert. Weder in der chemischen Verschiebung, noch in der Intensität bzw. im Aussehen konnte ein Unterschied der Signale vom vermeintlichen Monomer **97** zu denen des Edukts **102** festgestellt werden. Dies war ein Indiz dafür, dass die zusätzlichen Signale der aliphatischen Protonen in beiden Spektren, also beim Formamid und beim Isonitril, aufgrund des Vorliegens eines Diastereomeregemischs verursacht wurden. Um feststellen zu können, ob ein oder mehrere Konfigurationsisomere vorlagen, wurden alle UV-aktiven Stufen der Synthesesequenz, also Formamid **101**, Monomervorstufe **102** und Isonitril **97**, mittels HPLC untersucht (Abbildung 4.16). Zunächst konnte mittels Drehwertanalyse und chiraler HPLC festgestellt werden, dass das Edukt **101** nicht racemisch ($[\alpha]_{20}^{589} = +49.93$) und enantiomerenrein hergestellt wurde, unter der Annahme, dass die chirale HPLC eine Trennung beider Enantiomere von **101** bewirken würde (Abbildung 4.16 A).

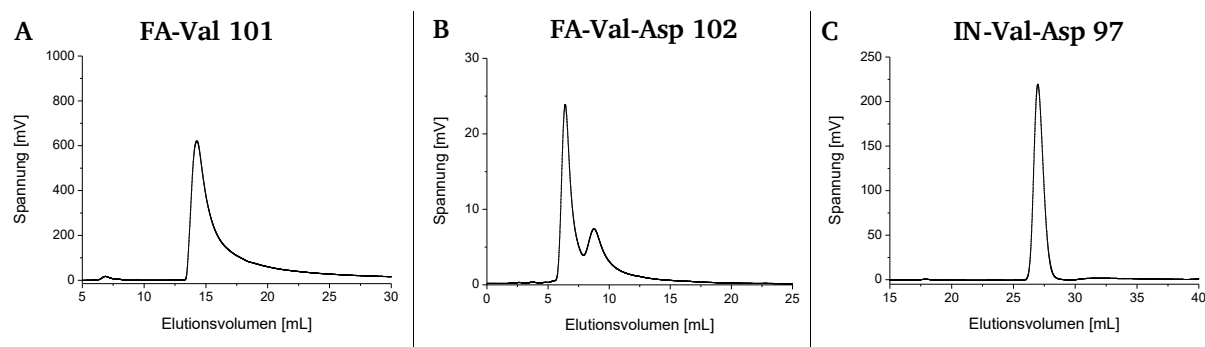


Abbildung 4.16: HPLC-Chromatogramme des Formamids FA-Val **101** (A), der Monomervorstufe FA-Val-Asp **102** (B) und des Isonitrils IN-Val-Asp **97** (C). Für die HPLC-Messungen (A) und (C) wurde die Säule Chiralpak IC, für die HPLC-Messung (B) die Säule Chiralcel ODH verwendet.

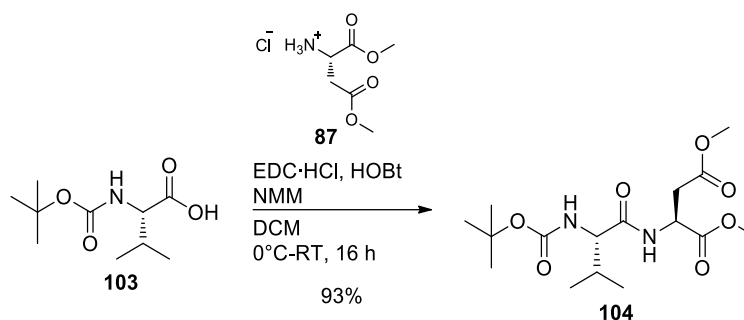
Da bei der Aufreinigung des Formamids **102** und des Isonitrils **97** mittels Säulenchromatographie und bei der Untersuchung von Vorstufe **102** mittels achiraler HPLC keine Polaritätsunterschiede möglicher Isomere beobachtet werden konnte, wurde für eine effektive Trennbarkeit eine HPLC-Säule mit chiraler Beladung gewählt (Abbildung 4.16 B und C).

Im Falle von Monomervorstufe **102** sind zwei überlappende Signale erkennbar, die auf das Vorliegen eines Produktgemischs aus mindestens zwei Konfigurationsisomeren hinweisen (Abbildung 4.16 B). Unter der Annahme, dass während der EDC-vermittelten Kupplung zu Amid **102** bzw. *epi*-**102** eine Epimerisierung nur am Valin und nicht an der Asparaginsäure stattgefunden hat und die Isomere von **102** mit Phosphoroxychlorid gleichermaßen dehydratisiert wurden, hätte das Chromatogramm des Isonitrilprodukts **97** ebenfalls zwei Signale aufweisen müssen, was jedoch nicht beobachtet wurde (Abbildung 4.16 C). Begründet wurde dies mit dem geringen Polaritätsunterschied, der bereits beim Formamidgemisch aus **102** und *epi*-**102** vorhanden war und welcher bei der Umwandlung von Formamid zu Isonitril überwiegend verloren ging, weshalb die HPLC keine Trennung der diastereomeren Isonitrile **97** und *epi*-**97** bewirken konnte.

Obwohl die EDC-vermittelte Amidkupplung eine gängige Methode in der Peptidchemie darstellt und hier die Reaktion zu Amid **102** nach einem Standardprotokoll durchgeführt wurde, gibt es einige Literaturfälle, in denen von einer Racemisierung der Aminosäure, dessen Säuregruppe gekuppelt werden sollte, berichtet wurde.^[230-231] Ob die zu verknüpfende Aminosäure zu einer Racemisierung neigt oder nicht, hängt stark davon ab, welche Gruppe sich am N-Terminus der Aminosäure befindet. Bei N-acylierten Aminosäuren, wie es bei Formamid **102** der Fall ist, kann es zur EDC-vermittelten Bildung von sogenannten Azlactonen kommen, welche die Acidität des α -Protons der Aminosäure steigern, weshalb eine Enolisierung und Racemisierung deutlich erleichtert wird.^[232-233] Trotz der Zugabe von HOBt, welches die Epimerisierung bzw. Racemisierung weitestgehend unterbinden sollte^[234], trat die Racemisierung am Valin auf, was zum Diastereomerengemisch führte.

Da das Isonitril **97** nicht vom unerwünschten Konfigurationsisomer getrennt werden konnte, wurde es nicht als sinnvoll erachtet, dieses in einer anschließenden Polymerisation umzusetzen. Hierbei war vor allem eine enantiomerenreine Valin-Einheit im Monomer von großer Bedeutung, da die erwähnte Aminosäure sich am nächsten zur polymerisierbaren Einheit befand und sie den Drehsinn einer einheitlich konfigurierten Polymerhelix induzieren sollte.

Zur Realisierung der Monomersynthese wurde weiterhin die Carbodiimid-vermittelte Kupplungsstrategie verfolgt, jedoch wurde ein alternatives L-Valin-basiertes Edukt eingesetzt. In der Literatur wird postuliert, dass Urethane am *N*-Terminus einer Aminosäure, wie es bei üblich eingesetzten Boc- und Fmoc-Schutzgruppen für Aminogruppen der Fall ist, dafür sorgen, dass die Gefahr vor einer Racemisierung kaum bzw. gar nicht besteht.^[230] Deshalb wurde die EDC-vermittelte Amidkupplung mit dem kommerziell erhältlichen Boc-L-Valin **103** wiederholt (Schema 4.25).



Schema 4.25: Synthese des literaturbekannten, L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Amids **104** ausgehend von Boc-L-Valin **103**.^[235]

Dabei wurde die Reaktion unter den gleichen Bedingungen wie zuvor durchgeführt. Die dünnschichtchromatographische Analyse deutete auf einen vollständigen Umsatz der Edukte **103** und **87** hin. Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte das entstandene Amid **104** ohne weitere Aufreinigungsschritte mit einer Ausbeute von 93% isoliert werden. Die hohe Reinheit von **104** konnte mittels diverser Analytikdaten bestätigt werden. Dass das Produkt diastereomerenrein erhalten wurde, konnte unter anderem anhand des dazugehörigen ¹H-NMR-Spektrums festgestellt werden (Abbildung 4.17).

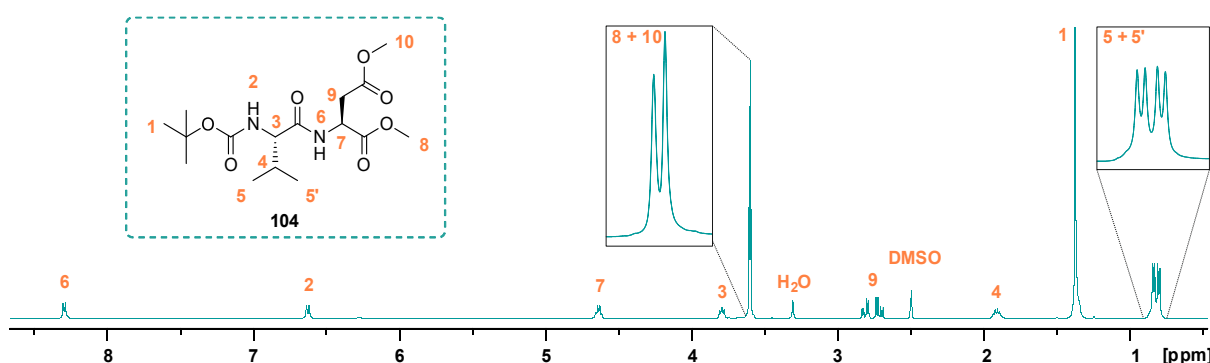
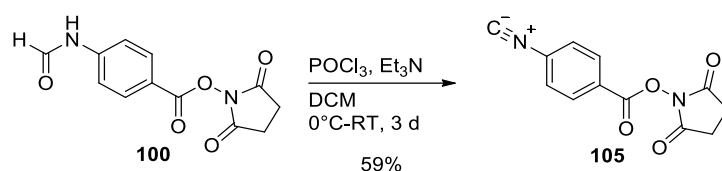


Abbildung 4.17: ¹H-NMR-Spektrum sowie vollständige Signalzuordnung des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Amids **104**. Das Spektrum wurde in DMSO-*d*₆ (500 MHz, 300 K) gemessen.

Im ¹H-NMR-Spektrum konnten alle erwarteten Signale für die Struktur von **104** gefunden werden. Nach Betrachtung der Methylsignale, welche vom L-Valin (Signal 5 und 5') und von den Estern (Signal 8 und 10) stammen, wurde schon klar, dass es hierbei um eine

diastereomerenreine Verbindung **104** handelte. Zudem stimmte der Drehwert von **102** mit dem der Literatur weitestgehend überein^[235], was die Enantiomerenreinheit des Produkts sowie die Unterbindung der Racemisierung während der Amidkupplung bestätigte.

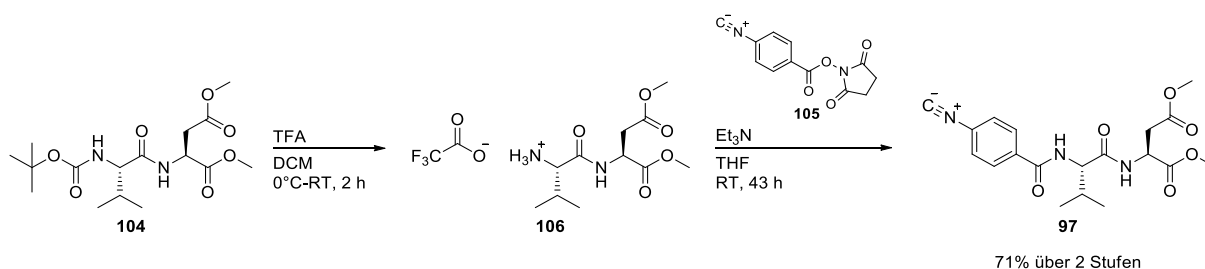
Zur Generierung des Monomers **97** fehlte nur noch die Verknüpfung des chiralen Bausteins **104** mit dem aromatischen Isonitrilbaustein. Hierzu wurde eine neue Strategie getestet, die es erlaubte, Amine oder Alkohole in einem einzigen Syntheseschritt in das entsprechende aromatische Monomer zu überführen. Deshalb wurde versucht, das im AK REGGELIN entwickelte Isonitril **105** aus dem HOSu-Aktivester **100** herzustellen, welches als achiraler Baustein für diverse Monomersynthesen dienen sollte (Schema 4.26).^[209]



Schema 4.26: Dehydratisierung des HOSu-Aktivesters **100** zu Isonitril **105**.^[209]

Die Dehydratisierung mittels Phosphoroxychlorid lieferte das gewünschte Isonitril **105** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 59%. Mithilfe der NMR-spektroskopischen Daten sowie der Elementaranalyse konnte die hohe Reinheit des Isonitrils **105** bestätigt werden. Zur Vermeidung einer möglichen Zersetzung wurde es wie alle anderen Isonitrile bis zur Weiterumsetzung bei tiefen Temperaturen ($\sim -20^\circ\text{C}$) gelagert.

Für die zweite Amidkupplung musste die Boc-Schutzgruppe des Amids **104** zunächst entfernt werden, damit eine Umsetzung mit Aktivester **105** überhaupt möglich war. Hierfür wurde eine leichte Abwandlung einer *one-pot*-Reaktion durchgeführt, die den zeitlichen Aufwand der Monomersynthese zu Isonitril **97** verkürzen sollte (Schema 4.27).

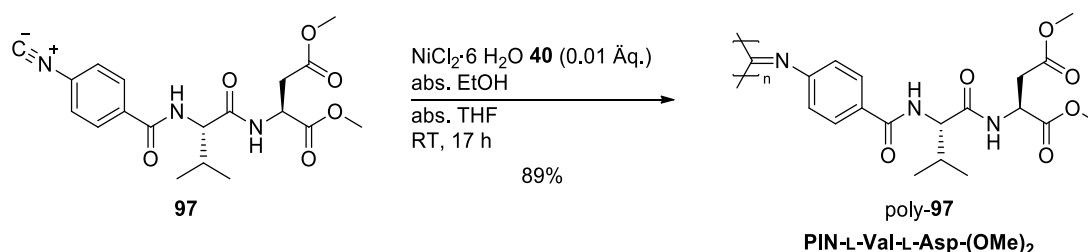


Schema 4.27: Synthese des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers **97** über die *one-pot*-Reaktion des Aktivesters **105** mit dem chiralen Baustein **104**.

Zunächst erfolgte die Entschützung des Amids **104** mittels Trifluoressigsäure in DCM. Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigte, dass das Edukt **104** vollständig umgesetzt wurde. Zudem konnte die Bildung einer neuen Verbindung mit einer primären Aminogruppe beobachtet werden, dessen Spot mit einer hierfür charakteristischen Ninhydrin-Lösung sichtbar wurde. Da hier von einer erfolgreichen Entschützung ausgegangen wurde, wurde auf eine Isolierung sowie Charakterisierung des resultierendenamins verzichtet. Der nächste Schritt beinhaltete die Kupplung mit Isonitril **105** unter basischen Bedingungen. Da nach der Entschützung das Reaktionsgemisch aus dem Produkt **106**, restlichem TFA und DCM bestand, konnte dieses ohne weitere Bedenken weiterumgesetzt werden. Lediglich der Überschuss an TFA wurde zum Großteil abdestilliert (Unterdruck bei 40°C), um die einzusetzende Menge an Base minimal zu halten. Über die anschließende Zugabe von Triethylamin wurde ein basisches Milieu geschaffen, womit die Neutralisation der restlichen Trifluoressigsäure sowie die Freisetzung des TFA-Salzes **106** zum freien Amin gewährleistet wurde.

Aus der nachfolgenden Kupplung mit Aktivester **105** konnte das gewünschte Isonitril **97** nach säulenchromatographischer Aufreinigung elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 71% über zwei Stufen erhalten werden. Bei der Charakterisierung des Monomers **97** war es nun entscheidend, ob die Verbindung diastereomerenrein vorlag. Hierzu konnten anhand des entsprechenden ¹H-NMR-Spektrums eindeutige Signale, ähnlich wie bei der Vorstufe **104**, beobachtet werden, welche gegen die Bildung eines weiteren Konfigurationsisomeren sprachen. Durch die Untersuchung mittels chiraler HPLC konnte die Enantiomerenreinheit des Isonitrils **97** bestätigt werden.

Da nun das Monomer **97** als enantiomerenreines Diastereomer hergestellt werden konnte, erfolgte im letzten Schritt dessen Nickel-vermittelte Polymerisation zu poly-**97** (Schema 4.28).



Schema 4.28: Polymerisation des L-Valin- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers **97**.

Ursprünglich wurde die Synthese des Säure-funktionalisierten Polyisonitrils poly-**96** angestrebt, um eine mögliche DMSO-Löslichkeit des Polymers zu erzeugen. Nach einer Testfällung in Methanol des mit Methylestern versehenen Polymers poly-**97** zeigte sich jedoch, dass das gefällte Polymer bereits eine DMSO-Löslichkeit aufwies. Das war ein erfreulicher Befund, da

bei einer Anwendung als Alignment-Medium die Gruppe der einzusetzenden Analyten auf z.B. Amine ausgeweitet werden könnte. Hierbei würden die Methylester des Polyisonitrils poly-97 die Säure-Base-Wechselwirkungen mit einem Amin-funktionalisierten Analyten unterbinden. Aufgrund dessen war die Verseifung nicht mehr notwendig und es wurde mit der Aufarbeitung von poly-97 fortgefahren. Wie bereits erwähnt konnte das Polymer in Methanol gefällt werden. Nach Filtration und Trocknung konnte das gewünschte Polyisonitril poly-97 mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden.

Die Charakterisierung mittels GPC war nun darüber hinaus aufgrund einer moderaten THF-Löslichkeit des Polymers poly-97 möglich. Hierbei wurde ein mittleres Molekulargewicht von $M_w = 3.2 \cdot 10^5$ g/mol mit einer Dispersität von $PDI = 3.11$ erhalten. Auch hier weicht der ermittelte Wert für die Molmasse deutlich vom erwarteten ($M_{theo} = 4.2 \cdot 10^4$ g/mol) ab, was auf die strukturellen Unterschiede von poly-97 und des verwendeten PS-Standards zurückgeführt wurde.

Zur Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften wurden CD-spektroskopische Messungen von poly-97, dessen Annealing bei einer Temperatur von 130°C in DMSO erfolgte, durchgeführt (Abbildung 4.18).

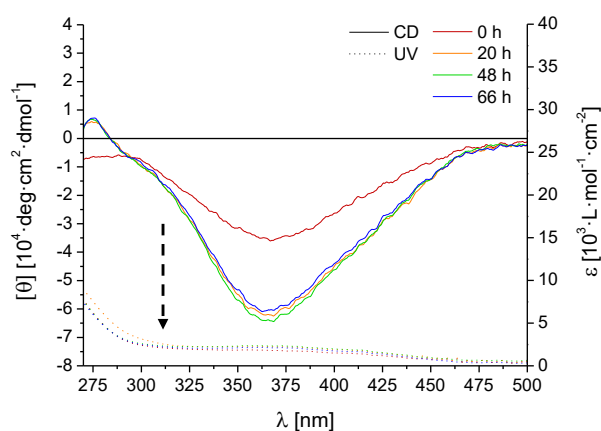


Abbildung 4.18: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Val-L-Asp-Polymer poly-97, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

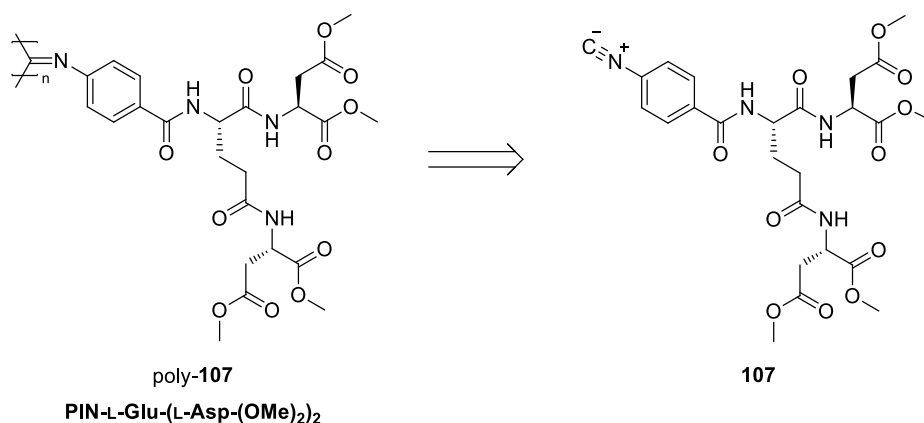
Anhand des CD-Spektrums wurde für das L-Val-L-Asp-Polymer poly-97 zu Beginn des *Annealings* ein negativer COTTON-Effekt von $[\theta] \approx -35.000$ deg·cm²/dmol beobachtet. Bereits nach kürzester Zeit (nach 20 h) stellte sich bei 360 nm eine molare Elliptizität von $[\theta] \approx -60.000$ deg·cm²/dmol ein, was eine stark ausgeprägte helikale Konformation bedeutete und die starke Induktionsfähigkeit des L-Valins bestätigte.

Nach der thermischen Behandlung von poly-**97** sollte dieses als Alignment-Medium in reinem DMSO- d_6 getestet werden. Beim Versuch, eine 20%-Probe aus dem Polymer und deuteriertem DMSO anzufertigen, scheiterte die Untersuchung mittels 2H -NMR-Spektroskopie. Selbst durch Erwärmen sowie Verdünnen der Probe konnte das Polyisonitril poly-**97** nicht vollständig gelöst werden. Die geringe Löslichkeit in DMSO verhinderte die Untersuchung des Polymers auf flüssigkristalline Eigenschaften.

Zwar wurde zu Beginn die Synthese des Säure-funktionalisierten Polyisonitrils poly-**96** beabsichtigt, allerdings wurde auf eine Verseifung von poly-**97** aus folgendem Grund verzichtet. Anhand der NMR-spektroskopischen Ergebnisse, welche für die Säure-funktionalisierten Polyisonitrile wie z.B. PIN-L-Asp poly-**90** im Einsatz als Alignment-Medium erhalten wurden, stellte sich heraus, dass die freien Säuregruppen zu sehr starken Wechselwirkungen zwischen dem Analyten und dem Polymer führten, was die Analytenkompatibilität deutlich eingeschränkte (Kapitel 4.2).

4.1.2.1.6 PIN-L-Glu-(L-Asp-(OMe) $_2$) $_2$ (poly-**107**)

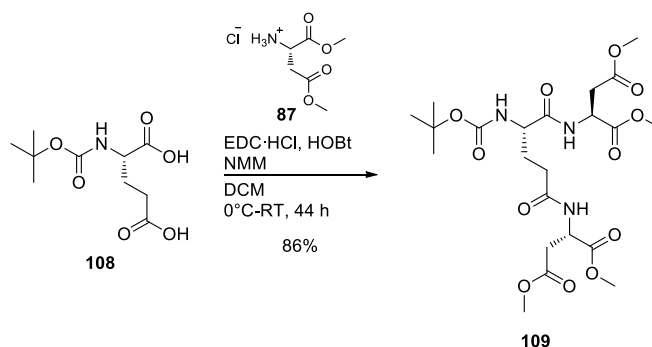
Während der Entwicklung der bisher vorgestellten Polyisonitrile konnte festgestellt werden, dass die Säurefunktionalität der Polymere, welche für die DMSO-Löslichkeit notwendig war, für die Anwendung als Alignment-Medium sich nicht als vorteilhaft erwiesen hat (Kapitel 4.2). Im Falle des zuletzt beschriebenen Polymers poly-**97** konnte jedoch gezeigt werden, dass die DMSO-lösliche Eigenschaft bereits auf der Stufe des Methylesters erzeugt wurde. Allerdings reichte diese für die Präparation einer möglichen LLC-Phase in DMSO letztlich nicht aus. Zur Steigerung der DMSO-Löslichkeit wurde daher versucht, die Monomerstruktur derart zu wählen, dass das entsprechende Polymer insgesamt vier Methylester pro Wiederholungseinheit enthält. Mit Berücksichtigung der chiralen Einheit im Monomer, mit dessen Hilfe die bevorzugte Helixgängigkeit erzeugt wird, sollte das L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierte Polyisonitril poly-**107** ausgehend von Monomer **107** hergestellt werden (Schema 4.29).



Schema 4.29: Struktur des peptidischen Polyisonitrils poly-107 basierend auf L-Glutaminsäure und L-Asparaginsäure.

Als Hauptinduktor für den helikalen Drehsinn sollte die bereits getestete L-Glutaminsäure eingesetzt werden. Für die löslichkeitsvermittelnde Eigenschaft im Polymer sollen über Amid verknüpfte L-Asparaginsäure-Einheiten sorgen, welche die kleinste Aminosäure mit zwei Carboxylfunktionalitäten darstellt.

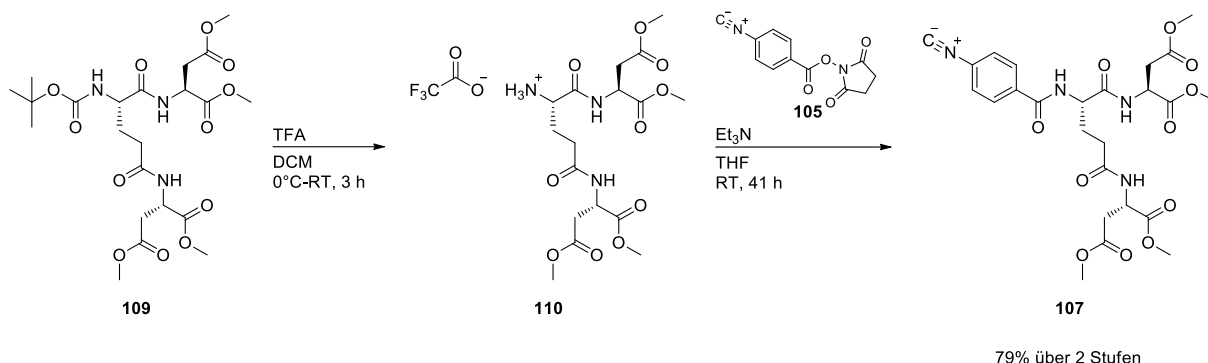
Zur Herstellung des Isonitrils **107** wurde vorgegangen wie bei der Synthese des Monomers **97**, für die man eine Route fand, die eine mögliche Racemisierung vermied (Vgl. Schema 4.27). Ausgehend von der käuflich erwerblichen, geschützten Boc-L-Glutaminsäure **108** wurde dieses in einer EDC-vermittelten Reaktion mit dem Dimethylester **87** zweifach verknüpft (Schema 4.30).



Schema 4.30: Synthese des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Amids **109** ausgehend von Boc-L-Glutaminsäure **108**.

Nach wässriger Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **109** mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Mithilfe diverser Analytikmethoden wie z.B. NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse konnte das diastereomerenreine Produkt **109** und dessen hohe Reinheit bestätigt werden.

In Analogie zur Synthese von Monomer **97** wurde das Triamid **109** zunächst mittels TFA entschützt (Schema 4.31).



Schema 4.31: Synthese des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers **107** ausgehend von Aktivester **105** und dem chiralen Baustein **109**.

Nachdem ein vollständiger Umsatz des Eduktes **109** mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt wurde, wurde das mittels Et_3N freigesetzte TFA-Salz **110**, ohne es zu isolieren, mit dem Aktivester **105** gekuppelt. Im Anschluss wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt, wodurch das gewünschte Isonitril **107** mit einer Gesamtausbeute von 79% in Form eines farblosen Feststoffs isoliert werden konnte. Das entsprechende ^1H -NMR-Spektrum spiegelt die hohe Reinheit der Verbindung wider (Abbildung 4.19). Anhand der vergrößerten Ausschnitte konnte zudem festgestellt werden, dass keine Signalverbreiterungen und keine zusätzlichen Signale erkennbar waren. Unter der Annahme, dass die Konfiguration der Stereozentren der Asparaginsäure von der Amidkupplung nicht beeinträchtigt wurden, stellte dies einen Hinweis dar, dass das Monomer **107** als enantiomerenreines Diastereomer vorlag.

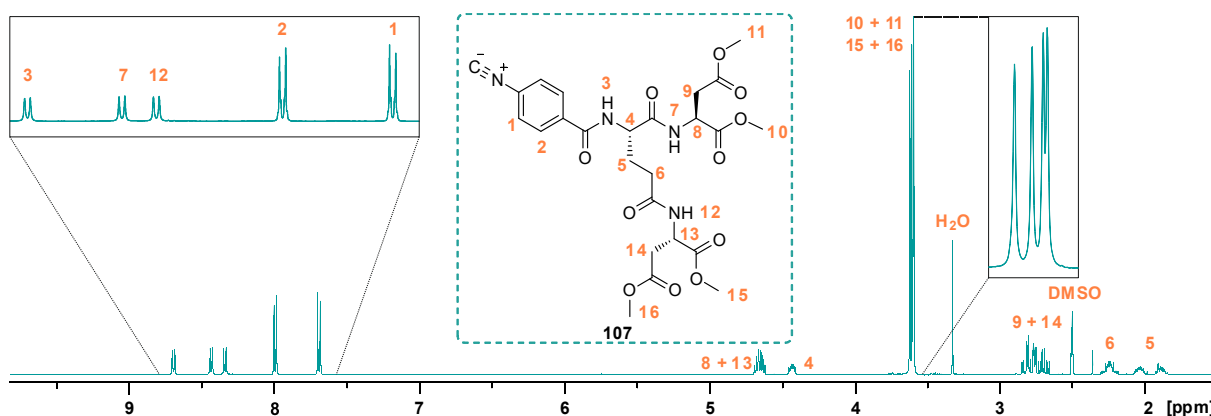
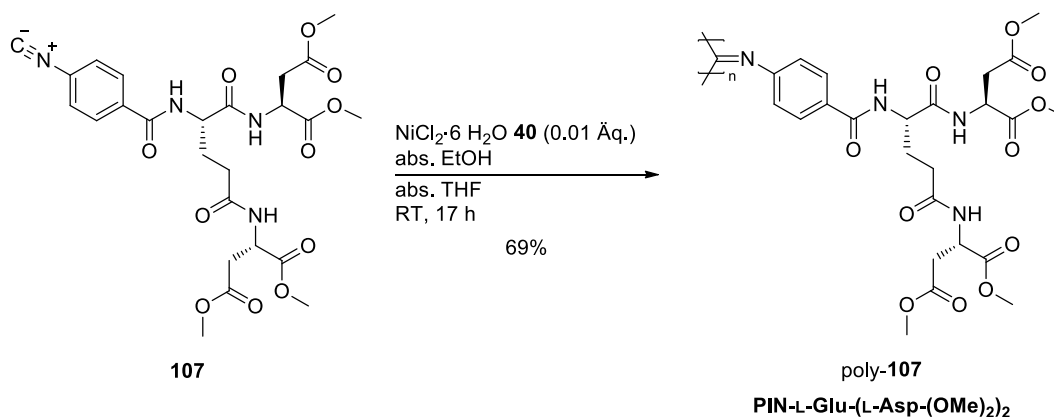


Abbildung 4.19: ^1H -NMR-Spektrum sowie vollständige Signalzuordnung des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Amids **107**. Das Spektrum wurde in DMSO-d_6 (500 MHz, 300 K) gemessen.

Der nächste Schritt beinhaltete die Polymerisation. Dabei wurde das Isonitril **107** mittels Ni-Katalysator **40** unter den angegebenen Bedingungen polymerisiert (Schema 4.32).



Schema 4.32: Polymerisation des L-Glutaminsäure- und L-Asparaginsäure-basierten Isonitrilmonomers **107** zu poly-**107**.

Die dünnschichtchromatographische Analyse ergab, dass das Edukt **107** nach 17 Stunden Reaktionszeit vollständig umgesetzt worden war. Das Polymerisationsgemisch lag jedoch als feine Suspension vor, was auf die Unlöslichkeit des ausgefallenen Polymers in THF deutete. Daher wurden Löslichkeitstests mit dem gelben Niederschlag durchgeführt. Während das Polymer in keinem der gängigen Lösungsmittel löslich war, löste es sich wie beabsichtigt in DMSO. Zum Abbruch der Polymerisation wurde die Suspension in Methanol gegeben. Nach Filtration und Waschen konnte das Polyisonitril poly-**107** in Form eines feinen, gelben Feststoffs mit einer Ausbeute von 69% isoliert werden.

Eine Analyse mittels GPC sowie Drehwertmessungen konnte aufgrund der geringen DMSO-Löslichkeit nicht durchgeführt werden. Die Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften mittels CD-Spektroskopie war jedoch möglich, da sich das Polymer in heißem DMSO löste, womit das *Annealing* gestartet wurde (Abbildung 4.20).

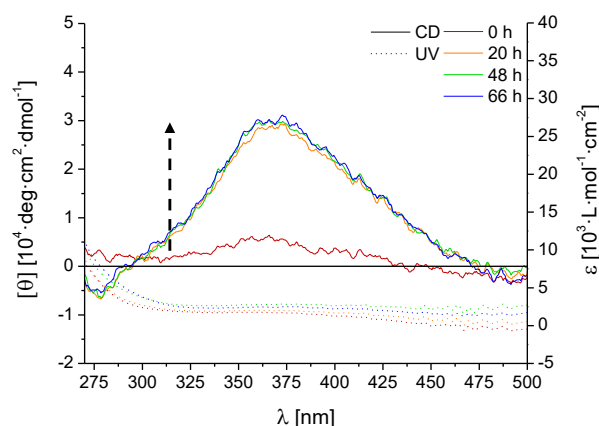


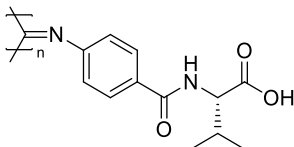
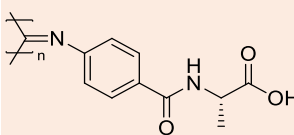
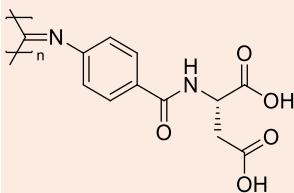
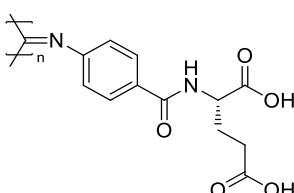
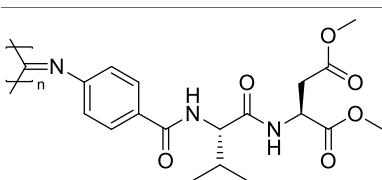
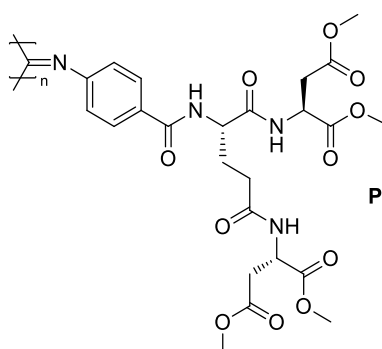
Abbildung 4.20: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Glu-L-Asp₂-Polymer poly-**107**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Mithilfe des *Annealings* konnte demonstriert werden, dass im Falle von poly-107 die thermische Behandlung in DMSO bei 130°C zu einer äußerst stabilen Polymerhelix führte. Hierbei konnte nach 20 Stunden ein Sättigungswert für die molare Elliptizität von $[\theta] \approx +30.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ erreicht werden, was mit einem synergetischen Effekt der drei Stereozentren aus der L-Glutaminsäure und der L-Asparaginsäure begründet werden könnte. Auch im Vergleich zu Glu-Polymer poly-95 schien das Glu-Asp₂-Polymer poly-107 eine deutlich ausgeprägtere helikale Konformation einzunehmen. Dies zeigt, dass eine Vorhersage über die Stabilität und den Drehsinn eines hergestellten Polymers nur mit der Kenntnis über die chemische Struktur des entsprechenden Monomers kaum möglich sind.

Aufgrund der geringen DMSO-Löslichkeit des Glu-Asp₂-Polymers poly-107 hatte sich eine weiterführende Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie auf flüssigkristalline Eigenschaften erübrigt.

Aus den erhaltenen Ergebnissen konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass das bisher entwickelte Polymersystem prinzipiell einen guten Lösungsansatz für die Aufgabenstellung dieser Dissertation darstellte. Mithilfe der Säurefunktionalität der Polymere konnte zum Teil eine recht hohe DMSO-Löslichkeit erzeugt werden. Jedoch entpuppte sie sich als Nachteil für die Anwendung als Alignment-Medium, weshalb das System noch weiter optimiert werden musste. Dies soll Gegenstand der nächsten zwei Kapitel 4.1.2.2 und 4.1.2.3 sein, bei denen die Untersuchungen zu Polyisonitrilen mit anderen löslichkeitsvermittelnden Gruppen beschrieben werden. Eine Zusammenfassung der bisher erfolgreich hergestellten Polyisonitrile samt ihrer chiroptischen Eigenschaften sowie ihrem Löslichkeitsverhalten in DMSO ist in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tabelle 4.1: Zusammenstellung aller bisher hergestellten Polyarylonitrile und einige ihrer Eigenschaften.

Polymer	$[\theta_{\max}]^{[a]}$ [deg·cm ² /dmol]	DMSO-Löslichkeit		LLC
		vorhanden	ausreichend ^[b]	
 <p>poly-80 PIN-L-Val</p>	+72.000	✓	✗	-
 <p>poly-85 PIN-L-Ala</p>	+59.000	✓	✓	✓
 <p>poly-90 PIN-L-Asp</p>	-10.000 ^[c]	✓	✓	✓
 <p>poly-95 PIN-L-Glu</p>	+12.000	✓	✓	✓
 <p>poly-97 PIN-L-Val-L-Asp-(OMe)₂</p>	-60.000	✓	✗	-
 <p>poly-107 PIN-L-Glu-(L-Asp-(OMe)₂)₂</p>	+30.000	✓	✗	-

^[a]Die Werte stammen von *annealten* Polymeren, gelöst in DMSO.

^[b]Für die Präparation einer mind. 15%igen Polymerprobe in DMSO-d₆ zur Untersuchung der LLC-Eigenschaften.

^[c]Der Wert stammt von nicht *annealtem* Polymer, gelöst in DMSO.

4.1.2.2 Hydroxy-funktionalisierte Polyarylonitrile

Es konnte gezeigt werden, dass die Funktionalisierung von Polyisocyaniden mit Carboxylatgruppen eine erfolgreiche Strategie zur Bereitstellung von DMSO-kompatiblen LLC-Phasen ist. Jedoch blieb weiterhin das Problem bestehen, dass das Polymer eine Polysäure ist und dadurch die Analytenvielfalt im späteren Einsatz als Alignment-Medium deutlich einschränkt. Aus diesen Gründen entschied man sich für die Hydroxyfunktionalität, mit dessen Hilfe das resultierende Polyisocyanid einen stark polaren Charakter erhalten sollte, ohne das Problem einer möglichen Protonierung eines Analyten (insbesondere Amine) aufzuweisen.

4.1.2.2.1 PIN-L-Tyr- β -D-Glc (poly-**141**) und PIN-L-Ser- β -D-Glc (poly-**142**)

In den Arbeiten von HASEGAWA et al. wurden erstmals Zucker-basierte Polyisocyanide als Vertreter der sogenannten Glycopolymere vorgestellt, welche wasserlöslich sind und eine helikale Konformation, wenn auch mäßig ausgeprägt, in Wasser ausbilden.^[236] Das Besondere hierbei war der Einsatz von unterschiedlichen Mono- und Disacchariden, die aufgrund der vielen OH-Gruppen das apolare Polymerrückgrat in Lösung bringen und gleichzeitig den Drehsinn der Polymerhelix vorgeben. In Abbildung 4.21 ist das Polyisocyanid poly-**111** gezeigt, dessen Struktur auf α -D-Glucose zurückgeht. Inspiriert von dessen polaren Eigenschaften sollten nun Polyisocyanide entwickelt werden, deren Seitenketten sowohl Aminosäuren als auch Zucker enthielten. Damit wurde beabsichtigt, dass die Aminosäure, obwohl die Zucker auch chiral sind, als Hauptinduktor für die Bildung einer bevorzugten Helixgängigkeit fungiert. Durch die Verwendung des Zuckers sollte die DMSO-lösliche Eigenschaft im Polymer erzeugt werden. Zwar wurde in der Literatur nichts von einer DMSO-Kompatibilität der Glycopolymere wie poly-**111** erwähnt, jedoch war der Verdacht auf die gewünschte DMSO-Löslichkeit aufgrund der starken Polarität naheliegend.

Nach Berücksichtigung aller notwendigen Anforderungen wurde die Herstellung der beiden Aminosäure- und Glucose-enthaltenden Polyisocyanide poly-**112** und poly-**113** angestrebt, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen (Abbildung 4.21, rechts).

HASEGAWA et al.

zu synthetisierende Polyisonitrile

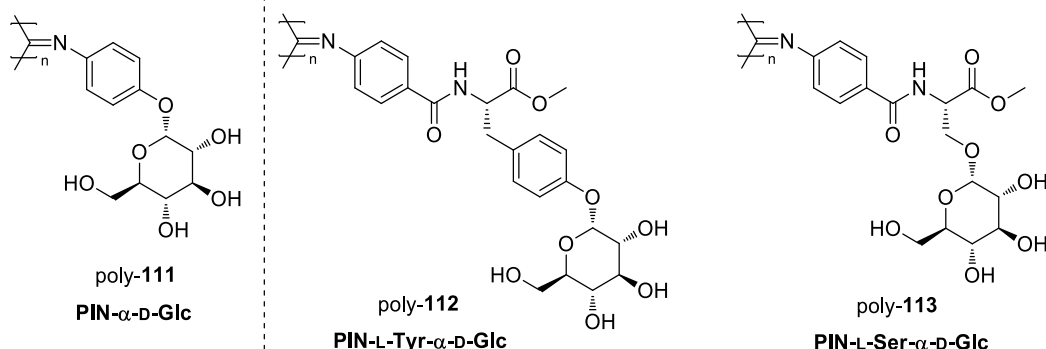
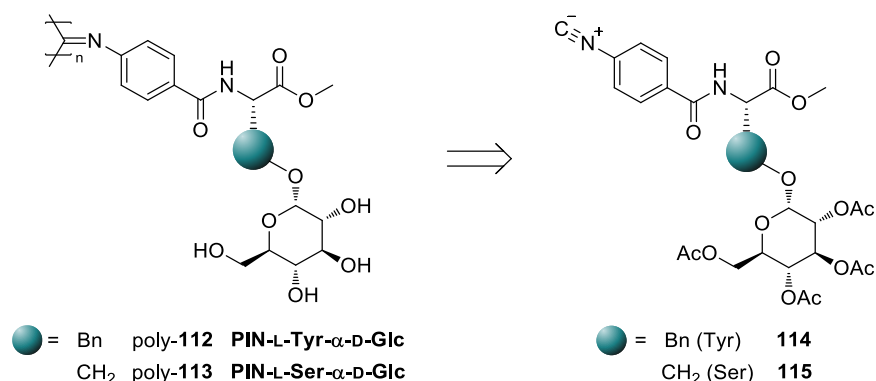


Abbildung 4.21: Darstellung der zu synthetisierenden Aminosäure- und Glucose-basierten Polymere poly-112 und poly-113 zur Herstellung DMSO-kompatibler, helikal-chiraler Polyisonitrile inspiriert durch das literaturbekannte Glycopolymer poly-111 von HASEGAWA et al.^[236]

Wie an der obigen Abbildung erkennbar, wurde bei der Entwicklung der Polymere poly-112 und poly-113 das Strukturmotiv basierend auf einem Polymerrückgrat aus *p*-substituierten Phenylisonitrilen beibehalten, da es sich bezüglich der Polymerisierbarkeit bisher bewährt hat. Als Aminosäure wurden die natürlichen Vertreter mit Hydroxygruppen gewählt, die den Verknüpfungspunkt zwischen dem Polymerrückgrat und der Zuckereinheit darstellen sollte. Dabei ergab sich L-Tyrosin 116 für poly-112 und L-Serin 117 für poly-113. Ähnlich zu den Säure-funktionalisierten Polyisonitrilen (Kapitel 4.1.2.1) sollten die Säuregruppen der Aminosäuren auf der Stufe des Monomers als Methylester vorliegen. Als Löslichkeitsvermittler sollte D-Glucose eingesetzt werden, dessen Derivate sehr kostengünstig erworben werden können.

Zur Synthese der erwähnten Polymere wurden diese auf die folgenden Monomerstrukturen 114 und 115 zurückgeführt (Schema 4.33).

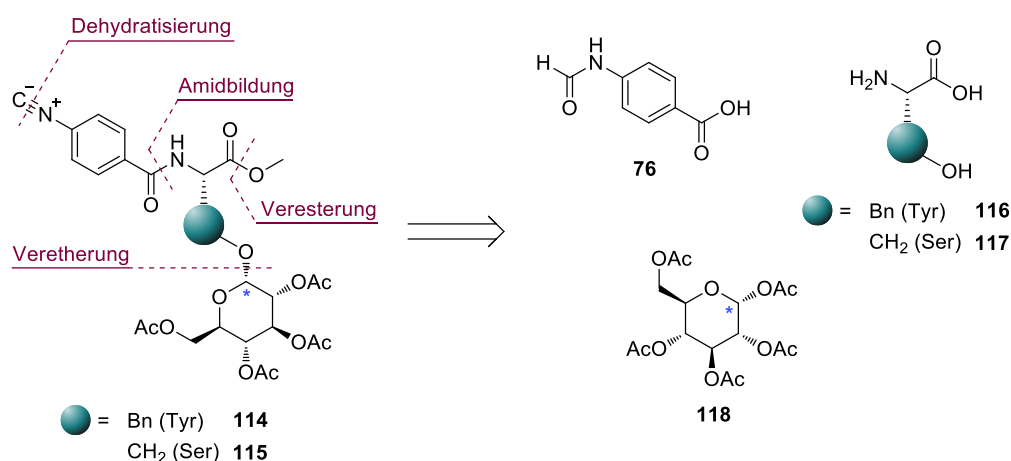


Schema 4.33: Retrosynthetische Zerlegung des Polymers poly-112 bzw. poly-113 auf Isonitril 114 bzw. 115.

Ähnlich wie bei den Säure-funktionalisierten Polyisonitrilen wäre es im Falle der Hydroxygruppen enthaltenden Polymere poly-112 sowie poly-113 nicht bzw. kaum möglich,

diese direkt aus den entsprechenden alkoholischen Isonitrilmonomeren herzustellen. Der Grund hierfür ist die Gefahr von Nebenreaktionen, die während der Polymerisation mittels Nickelchlorid auftreten können. Die gängigste und vor allem einfachste Strategie zur Schützung bzw. Entschützung der OH-Gruppen von Zuckerverbindungen ist der Einsatz von Acetylgruppen. Daher wurde der Ansatz verfolgt, die Acetyl-geschützten Isonitrilmonomere **114** und **115** herzustellen und zu polymerisieren. Im Anschluss sollte die Schutzgruppe polymeranalog entfernt werden, um zu den gewünschten Polyisonitrilen poly-**112** und poly-**113** zu gelangen.

Die retrosynthetische Betrachtung der Isonitrile **114** und **115** ist in Schema 4.34 dargestellt.

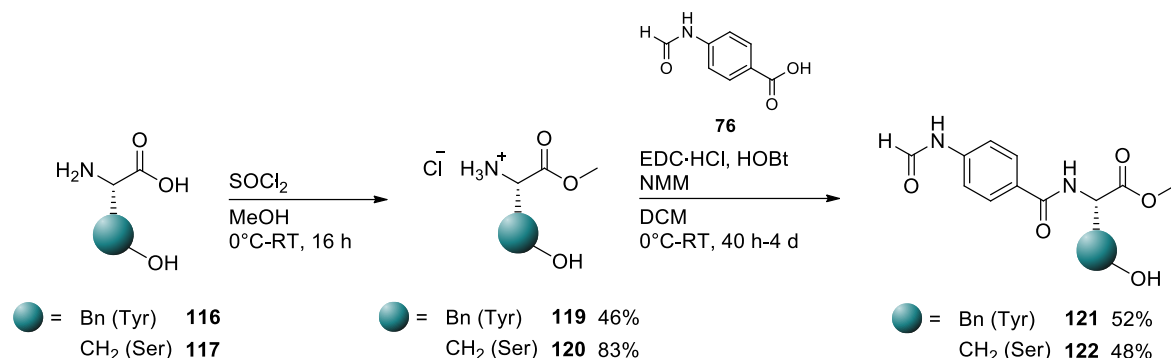


Schema 4.34: Retrosynthetische Rückführung der Monomere **114** bzw. **115** auf das bereits hergestellte Formamid **76**, die Aminosäure L-Tyrosin **116** bzw. L-Serin **117** sowie auf α -D-Glucose-Pentaacetat **118**. Das anomere Zentrum des Zuckers ist mit einem blauen Stern markiert.

Anhand des obigen Schemas wird deutlich, dass die Synthesestrategie der zuvor behandelten Säure-funktionalisierten Isonitrile bei der Herstellung der Zucker-basierten Monomere **114** und **115** angewendet werden kann. Hierbei musste nur ein zusätzlicher Schritt erfolgen, welcher die Verknüpfung des geschützten Zuckerderivats beinhaltet. Da die stereochemischen Aspekte des Zuckers für das spätere Polymer nicht relevant sein sollten, sondern nur, dass der Zucker Hydroxygruppen aufwies und dieser enantiomerenrein vorlag, entschied man sich für das kostengünstige Derivat **118** der α -D-Glucose. Dabei fiel die Wahl auf die Acetylschutzgruppe, da diese aufgrund des Nachbargruppeneffektes, welcher später näher beschrieben wird, eine regioselektive Reaktion am anomeren C-Atom des Zuckers ermöglicht.

Da die Struktur der gewünschten Monomere ähnlich wie ein Baukastenprinzip aus den einzelnen Bestandteilen wie dem Formamid, der Aminosäure sowie den Zucker zusammengesetzt werden musste, ergaben sich mehrere Möglichkeiten der Herangehensweise, die sich in der Reihenfolge unterschieden.

Zur Synthese der Monomere wurde zuerst die Verknüpfung vom Aromaten mit dem Aminosäureester wie folgt durchgeführt (Schema 4.35).



Schema 4.35: Zweistufige Synthese des Formamids **121** bzw. **122** ausgehend von Aminosäure L-Tyrosin **116** bzw. L-Serin **117**.

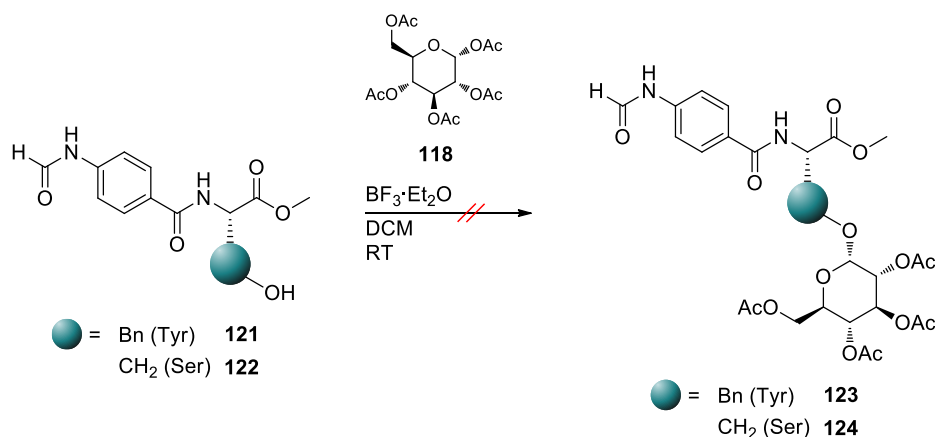
Begonnen wurde mit den literaturbekannten Synthesen der Aminosäuremethylester.^[237-238] Dabei wurde die jeweilige Aminosäure mittels Thionylchlorid und Methanol zum entsprechenden Salz des Methylesters umgesetzt. Während der L-Serinmethylester **120** mit einer guten Ausbeute von 84% und einer hohen Reinheit erhalten wurde, konnte der L-Tyrosinmethylester **119** nur mit einer mäßigen Ausbeute von 46% isoliert werden. Dies kann auf die verlustreiche Aufreinigung durch Umkristallisation zurückgeführt werden.

Der nächste Schritt beinhaltete die Kupplung der Aminosäuremethylester **119** bzw. **120** mit Formamid **76**. Die Reaktion erfolgte jeweils unter den üblichen Aktivierungsbedingungen mittels EDC und HOBT. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten die gewünschten Amide **121** und **122** elementaranalysenrein mit einer mäßigen Ausbeute von je etwa 50% isoliert werden. Die relativ niedrigen Ausbeuten waren zunächst überraschend, da die bisher durchgeführten EDC-vermittelten Amidkupplungen hohe Ausbeute lieferten. Auch ein nahezu vollständiger Umsatz der Edukte in beiden Reaktionen konnte mithilfe der dünnschichtchromatographischen Analyse festgestellt werden. Obwohl die freigesetzte Aminogruppe der jeweiligen Methylester **119** und **120** eine deutlich höhere Nukleophilie aufweist als die Hydroxygruppe desselben Moleküls, wurde vermutet, dass dennoch eine konkurrierende Kupplung mit den OH-Gruppen stattgefunden haben muss, weshalb die Ausbeute zu den literaturunbekannten Produkten **121** und **122** mäßig ausfiel.

Zur Verknüpfung der Zuckereinheit mit den hergestellten, Aminosäure enthaltenden Formamiden **121** bzw. **122** wurde nach einem Standardprotokoll verfahren. Für die regioselektive Reaktion an peracetylierten Zuckerverbindungen wird in der Literatur häufig

Bortrifluorid-Etherat als Lewis-Säure im apolaren Medium eingesetzt, mit dessen Hilfe der nukleophile Angriff eines beliebigen Alkohols deutlich erleichtert wird.^[239-241]

Angelehnt an die Literaturvorschrift wurde zunächst die Umsetzung des L-Tyrosin-basierten Formamids **121** mit α -D-Glucose-Pentaacetat **118** mittels $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ getestet (Schema 4.36).



Schema 4.36: Versuche zur Kupplung von Formamid **121** bzw. **122** mit der peracetylierten α -D-Glucose **118**.

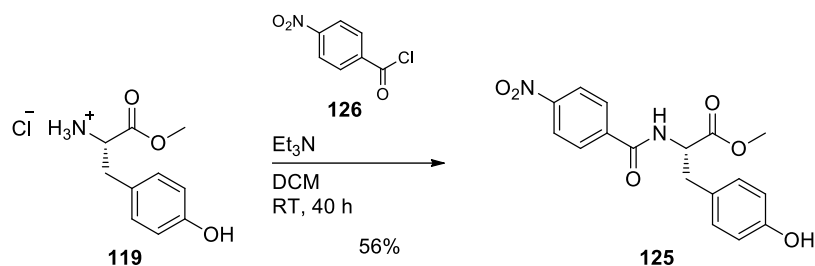
Hierbei wurden die beiden Edukte **121** und **118** vorgelegt und das reaktive Bortrifluorid vorsichtig bei Raumtemperatur hinzugegeben. Sowohl während als auch nach der Zugabe konnte optisch keine Veränderung des heterogenen Reaktionsgemischs beobachtet werden. Eine dünnschichtchromatographische und NMR-spektroskopische Analyse des Rohprodukts nach wenigen Stunden, sowie Tagen bestätigte den Verdacht, dass das Formamid **121** nicht umgesetzt bzw. das Produkt **123** nicht gebildet wurde. Ein parallel durchgeführter Versuch mit dem L-Serin-basierten Formamid **122** unter denselben Bedingungen führte zu denselben Ergebnissen und es konnte kein Umsatz festgestellt werden.

Dies war zunächst unerwartet, da zahlreiche Literaturbeispiele bezüglich der Verknüpfung mit peracetylierten Zuckern zeigten, dass die Verwendung des Komplexes $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und die milden Reaktionsbedingungen zu hohen Produktausbeuten führten.^[239-241] Insbesondere die Glycosylierung von Tyrosin- und Serin-Derivaten schien keine größere Herausforderung darzustellen.^[242]

Aus diesen Gründen wurde ausgeschlossen, dass eine Unreaktivität der Hydroxygruppen von **121** und **122** die Ursache für die nicht erfolgten Reaktionen war.

Da zunächst vermutet wurde, dass die Verknüpfungsversuche aufgrund der Unlöslichkeit der Formamide nicht erfolgreich waren, wurde eine alternative Syntheseroute gewählt. Dabei sollten relativ apolare Zwischenstufen aus den jeweiligen Aminosäuren entwickelt werden, die aufgrund ihrer Löslichkeit in DCM eine Kupplung mit Zucker **118** ermöglichen sollten.

Als alternative, mögliche DCM-lösliche Vorstufe zu Formamid **121** identifizierte man das entsprechende Nitro-Analogon **125**. Wie bei den Säure-funktionalisierten Polyisonitrilen bereits beschrieben (Vgl. Schema 4.9) ist es möglich, das entsprechende Formamid aus der Nitrogruppe via Reduktion und Formylierung herzustellen. Zunächst wurde die Synthese von Amid **125** durchgeführt (Schema 4.37).

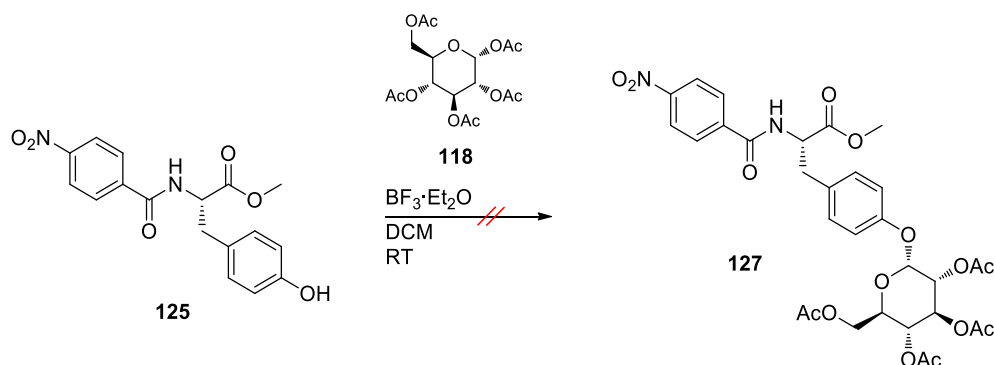


Schema 4.37: Synthese der Nitroverbindung **125** aus dem bereits hergestellten L-Tyrosinmethylester **119** und dem *p*-Nitrobenzoylchlorid **126**.

Dabei wurde das kommerziell erhältliche *p*-Nitrobenzoylchlorid **126** mit dem bereits hergestellten Methylester **119** unter basischen Bedingungen umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das gewünschte Produkt **125** elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 56% erhalten. Auch für diesen Fall wurde vermutet, dass die Nebenreaktion von Säurechlorid **126** mit der Hydroxygruppe der Seitenkette zu Ausbeuteverlust führte.

Während der Charakterisierung fiel auf, dass das Produkt immer noch eine hohe Polarität aufwies, weswegen es sich nur schwer in DCM löste.

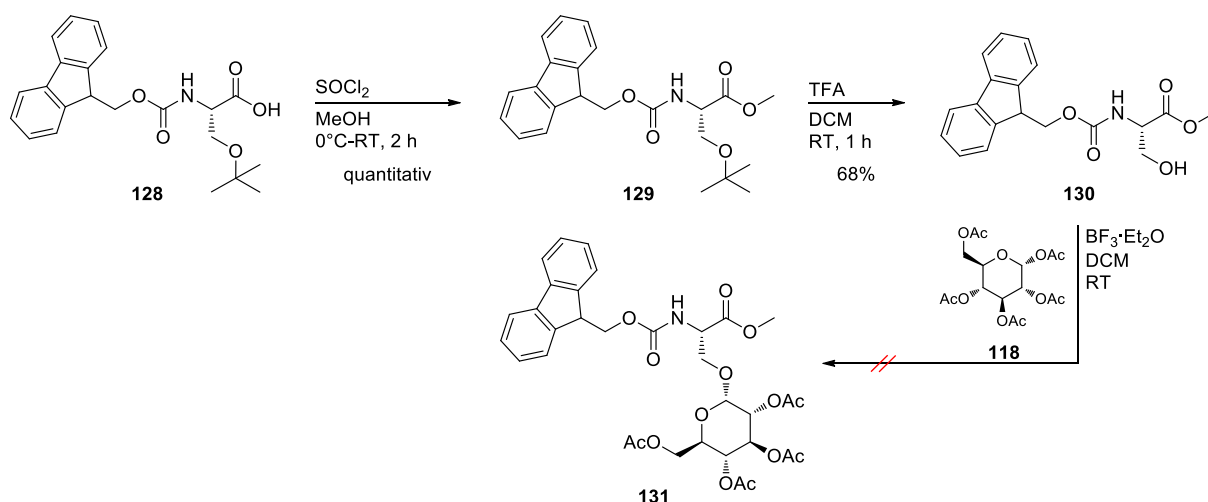
Dennoch wurde versucht, **125** mit α -D-Glucose Pentaacetat **118** mittels BF_3 -Etherat zu verknüpfen (Schema 4.38). Leider konnte auch hier kein Umsatz der Edukte festgestellt werden.



Schema 4.38: Versuch zur Kupplung von Nitroverbindung **125** mit der peracetylierten α -D-Glucose **118**.

Da die alternative Route zum Tyrosin-basierten Monomer **114** keinen Erfolg brachte, wurde nun überlegt, einen letzten Versuch zur Synthese des L-Serin-basierten Isonitrils **115** zu

unternehmen. In der Hoffnung, dass sowohl die DCM-Löslichkeit als auch die nukleophilere Eigenschaft der OH-Gruppe des Serins im Vergleich zu Tyrosin zur Veretherung des Zuckerbausteins **118** führen könnte, wurde der literaturbekannte, Fmoc-geschützte L-Serin-methylester **130** ausgewählt.^[243] Ausgehend vom kommerziell erhältlichen, orthogonal geschützten *N*-Fmoc-*O*-*t*Bu-L-Serin **128** wurde das gewünschte Produkt **130** über eine zweistufige Synthese hergestellt (Schema 4.39).



Schema 4.39: Zweistufige Synthese der literaturbekannten Verbindung **130** aus *N*-Fmoc-*O*-*t*Bu-L-Serin **128** sowie Versuch zur Kupplung von **130** mit der peracetylierten α -D-Glucose **118**.

Da die Fmoc-geschützte Stufe **130** nun in Dichlormethan löslich war, wurde erneut versucht, dieses mit dem Zuckerbaustein **118** zu verethern. Obwohl eine homogene Lösung der beiden Edukte vorlag, konnte leider auch in diesem Fall kein Umsatz erzielt werden.

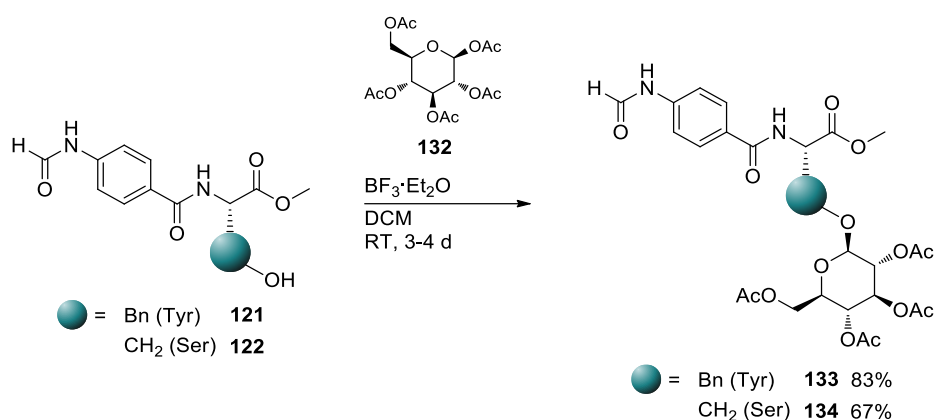
Dass keine der Hydroxy-funktionalisierten Stufen mit der peracetylierten α -D-Glucose **118** verknüpft werden konnte, wurde nicht erwartet. Neben der Variation der Alkohole wurde auch beachtet, dass die Reaktivität bzw. die Qualität des Bortrifluorids intakt war. Einen Hinweis für die nicht erfolgten Reaktionen konnte in den Arbeiten von HASEGAWA et al. nicht gefunden werden, da der Kupplungsschritt mit dem α -D-Glucose-Derivat nicht erwähnt wurde.^[236]

Da das Problem an anderer Stelle zu liegen schien, wurde erneut eine ausgiebige Literaturrecherche betrieben. Dabei kam heraus, dass es deutlich weniger Reaktionen mit der peracetylierten α -D-Glucose **118** gab als mit dem β -Anomer. In einigen Beispielen der erfolgreichen BF_3 -vermittelten Reaktionen wurde zudem nicht eindeutig gezeigt, in welcher Konfiguration die Zucker eingesetzt wurden.

Daraus lässt sich schließen, dass der Zuckerbaustein variiert werden musste. Eine Alternative stellten Synthesewege über andere α -D-Glucose-Derivate dar, die beispielsweise ein Bromid am

anomeren Kohlenstoff als Abgangsgruppe tragen, allerdings waren diese deutlich teurer als das Pentaacetat **118**.

Daher wurde beabsichtigt, weiterhin die vielversprechende Route über $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ zu verfolgen. Da die α -Konfiguration von Derivat **118** keine besondere Relevanz für das gewünschte Polyisonitril besaß, wurde das kostengünstige Pentaacetat der β -D-Glucose **132** eingesetzt. Da die Hoffnung bestand, dass die DCM-Unlöslichkeit der zuvor hergestellten Formamide **121** und **122** eine mögliche Reaktion mit Zucker **132** nicht verhindern und bei Erfolg die Zugänglichkeit zum entsprechenden Monomer erleichtern würde, wurden diese jeweils mit dem Glucosederivat **132** und $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ versetzt (Schema 4.40).

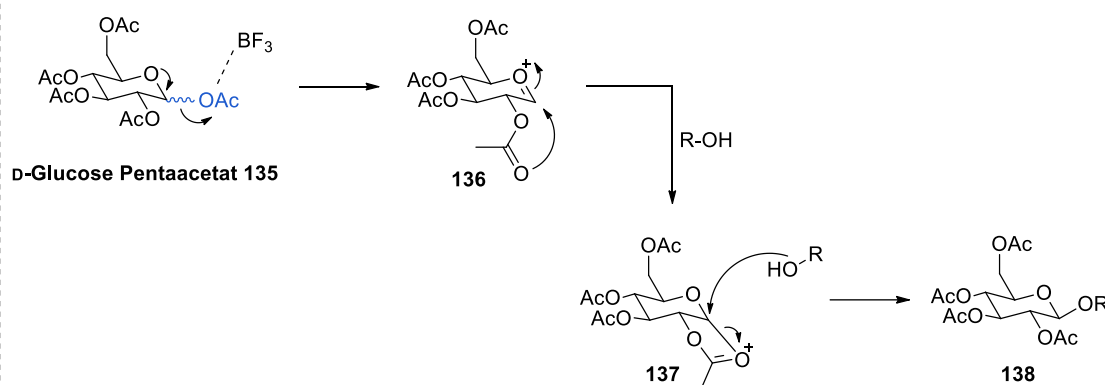


Schema 4.40: Kupplung von Formamid **121** bzw. **122** mit der peracetylierten β -D-Glucose **132** zu Addukt **133** bzw. **134**.

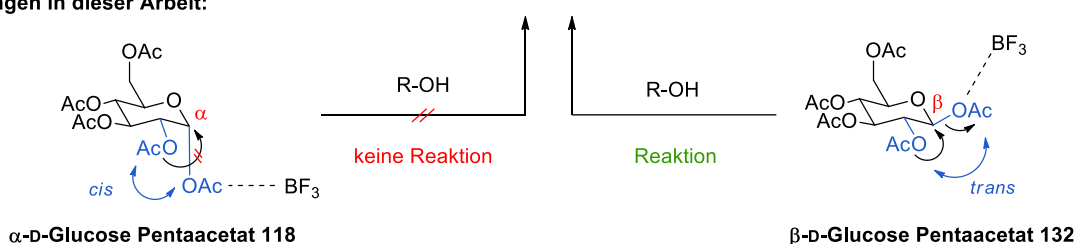
Die Reaktion sowohl zum Tyrosin-basierten Produkt **133** als auch zum Serin-basierten Produkt **134** war erfolgreich. Dass in beiden Fällen ein Umsatz der Edukte stattfand, konnte bereits bei der Zugabe des Bortrifluorids beobachtet werden, da das Reaktionsgemisch eine dunklere Farbe annahm und trüb wurde. Über die Analyse mittels DC konnte festgestellt werden, dass die Edukte nach etwa drei bis vier Tagen nahezu vollständig umgesetzt waren. Nach säulen-chromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt **133** bzw. **134** elementaranalysenrein mit guten Ausbeuten von 83% bzw. 67% erhalten werden. Durch MS und NMR-Spektroskopie konnte die Struktur der gewünschten Produkte bestätigt werden.

Da im Gegensatz zum α -Derivat **118** die BF_3 -vermittelten Umsetzungen mit β -D-Glucose Pentaacetat **132** stattfanden, schien die Konfiguration am anomeren Zentrum der Glucose eine entscheidende Rolle zu spielen. Um dies genauer verstehen zu können, soll im Folgenden der Mechanismus der BF_3 -vermittelten Kupplung diskutiert werden (Schema 4.41).

Mechanismus nach Literatur:



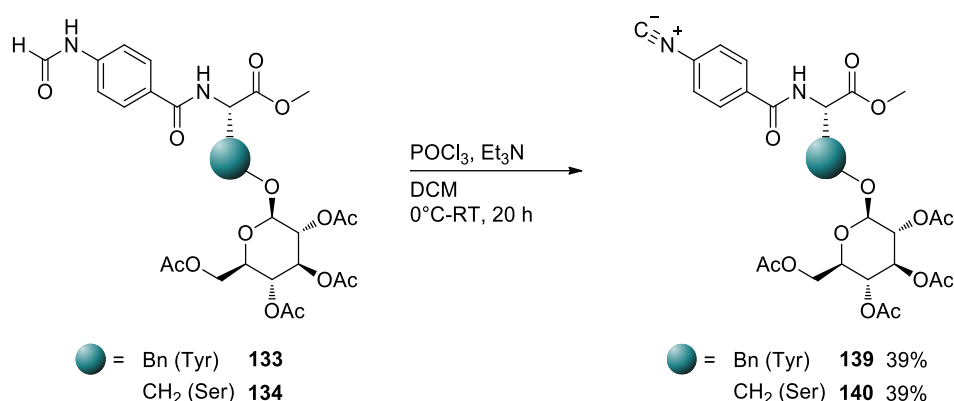
Beobachtungen in dieser Arbeit:



Schema 4.41: Gegenüberstellung möglicher Mechanismen zur BF_3 -vermittelten Kupplung von D-Glucose Pentaacetaten mit einem beliebigen Alkohol ROH. [239, 244-247]

Der Auftakt ist die Abstraktion der Acetylgruppe am anomeren Zentrum des Zuckers. Hierbei wird die Lewis-Säure BF_3 eingesetzt, welches die Abgangsgruppenqualität steigern soll. An dieser Stelle trat das Problem der zuvor erfolgten Reaktionen mit α -Derivat **118** auf. Mittels DC und NMR-Spektroskopie konnte eindeutig festgestellt werden, dass der erwähnte Zucker unumgesetzt vorlag und die Acetylgruppe des anomeren Zentrums nicht abgespalten werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte dies beim β -konfigurierten Zucker **132** erfolgen. Dass die Reaktion mit α -D-Glucose Pentaacetat **118** keinen Umsatz zeigte, konnte zunächst aufgrund der diesbezüglich unklaren Literatur nicht nachvollzogen werden. [239, 244-247] Dabei wird als initiale Reaktion die Bildung des Oxoniumions **136** beschrieben, welcher aus der Abspaltung der Acetylgruppe am anomeren Zentrum resultiert. Des Weiteren wird erläutert, dass das Kation über den Nachbargruppeneffekt (**137**) stabilisiert wird, welches durch einen anschließenden Rückseitenangriffs des Alkohols zum entsprechenden Produkt **138** reagiert. Unter der Annahme, dass das Oxoniumion **136** entsteht, hätte insbesondere das α -Anomer **118**, bei dem der anomere Effekt die Abspaltung der Acetylgruppe begünstigt, reagieren müssen, was nicht beobachtet wurde. Aus diesem Grund wird vermutet, dass die initiale Abspaltung durch einen Rückseitenangriffs der Nachbargruppe (via $\text{S}_{\text{N}}2$) erfolgt, was nur beim β -konfigurierten Anomer **132** stattfinden kann, da die Acetylsubstituenten *trans* zueinander stehen (Schema 4.41, unten).

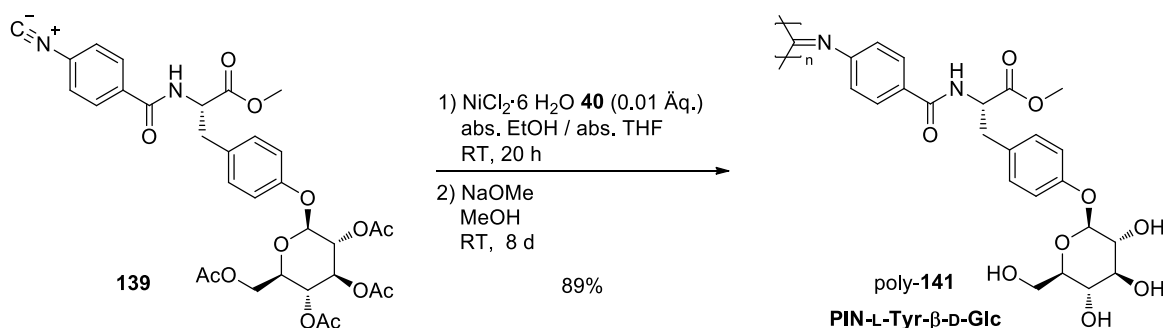
Um die gewünschten Monomere **139** und **140** zu erhalten, wurden die hergestellten Formamide **133** und **134** jeweils mittels Phosphoroxychlorid dehydratisiert (Schema 4.42).



Schema 4.42: Dehydratisierung des Formamids **133** bzw. **134** zum gewünschten Isonitril **139** bzw. **140**.

Die Reaktion wurde in beiden Fällen erst abgebrochen, nachdem ein nahezu vollständiger Umsatz mittels DC festgestellt wurde. Nach wässriger Aufarbeitung sowie säulenchromatographischer Aufreinigung konnte sowohl das L-Tyrosin-basierte Isonitril **139** als auch das L-Serin-basierte Isonitril **140** mit einer mäßigen Ausbeute von 39% erhalten werden. Da die Ausbeute bei beiden Umsetzungen so gering war, wurde vermutet, dass sich die Isonitrile aufgrund der wässrigen Aufarbeitung und des sauren Säulenmaterials teilweise zersetzten. Mithilfe der NMR-Spektroskopie, der Massenspektrometrie sowie der Elementaranalyse konnte die Identität sowie die hohe Reinheit beider Produkte bestätigt werden.

Da die gewünschten Isonitrile **139** und **140** nun erfolgreich hergestellt werden konnten, wurden diese im Anschluss mittels Nickelchlorid **40** polymerisiert und polymeranalog entschützt. Im Folgenden wird die Umsetzung des L-Tyrosin-basierten Monomers **139** beschrieben (Schema 4.43).



Schema 4.43: Polymerisation des L-Tyrosin- und β-D-Glucose enthaltenden Isonitrils **139** und anschließende Entschützung zu poly-**141**.

Dabei wurde Isonitril **139** zunächst in der Ni(II)-katalysierten Polymerisation zum geschützten Polyisonitril umgesetzt. Erst nachdem das Monomer vollständig abreagiert war, wurde mit der Entschützung fortgefahren. Zur Entfernung der Acetylschutzgruppe von peracetylierten Zuckern wird üblicherweise die effiziente ZEMPLÉN-Methode angewendet, bei der eine katalytische Menge an Natriummethanolat in Methanol eingesetzt wird.^[248] HASEGAWA demonstrierte zudem, dass die polymeranaloge Entschützung an Polyisonitrilen vollständig verlief und damit prinzipiell möglich war.^[236] Daher wurde die homogene Polymerlösung mit NaOMe versetzt. Die Entschützung wurde zunächst nach drei Tagen abgebrochen, da sich keine optische Veränderung bemerkbar machte. Allerdings indizierte die THF-Löslichkeit geringer Mengen des Rohprodukts, dass kein vollständiger Umsatz stattgefunden hatte. Aus diesem Grund wurde die Entschützung des Polymergemischs für weitere 5 Tage fortgesetzt. Dabei fiel das Polymer aus, während die überstehende THF-Lösung klar wurde. Im Anschluss wurde zur Suspension Wasser zugegeben mit der Hoffnung, dass das ausgefallene Polymer wieder in Lösung gehen würde. Tatsächlich war das hergestellte Polymer wasserlöslich, was auf eine erfolgreich abgelaufene Entschützung deutete. Zur Aufarbeitung wurde die Polymerlösung von den Lösungsmitteln THF und Methanol befreit. Um die entstandenen Salze rückstandslos entfernen zu können, wurde die wässrige Polymerlösung für 7 Tage dialysiert.

Nach der Aufreinigung konnte das L-Tyrosin- und Glucose-basierte Polyisonitril poly-**141** mit einer Ausbeute von 89% isoliert werden. Eine GPC-Analyse war aufgrund einer mangelnden Löslichkeit in den üblichen organischen Lösungsmitteln nicht möglich. Allerdings zeigte das Polymer neben der Wasserlöslichkeit die erwünschte DMSO-Löslichkeit, weswegen es auf seine chiroptischen Eigenschaften mittels CD-Spektroskopie untersucht werden konnte (Abbildung 4.22).

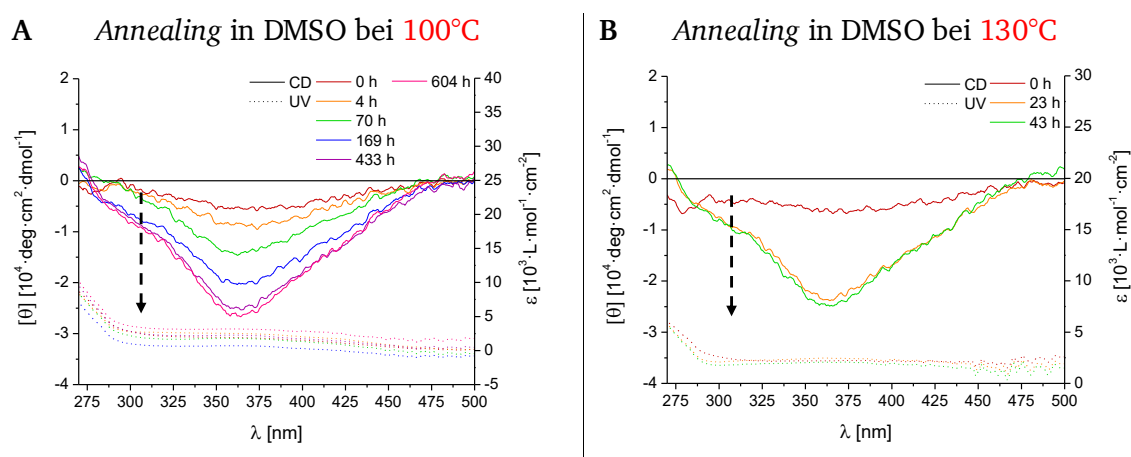


Abbildung 4.22: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Tyr-β-D-Glc-Polymer poly-**141**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von (A) 100°C und (B) 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Hierzu wurde poly-**141** in DMSO bei einer Temperatur von 100°C thermisch behandelt und von der Polymerlösung in den angegebenen Zeitabständen CD-Messungen durchgeführt (Abbildung 4.22 A). Mithilfe der CD-spektroskopischen Analyse konnte gezeigt werden, dass zu Beginn ein schwacher COTTON-Effekt vorhanden war. Innerhalb von etwa 18 Tagen wurde das Polymer poly-**141** in die thermodynamisch stabilste, helikale Konformation umgewandelt, was anhand des COTTON-Effekts ($\lambda \approx 360$ nm) mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx -27.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ festgestellt werden konnte. Da die *Annealing*-Dauer von 18 Tagen recht lang war und somit nicht sehr praktisch war, wurde versucht, den Vorgang zu beschleunigen. Dabei wurde die *Annealing*-Temperatur auf 130°C erhöht und die Veränderung des COTTON-Effekts erneut CD-spektroskopisch untersucht (Abbildung 4.22 B). In der Tat konnte dadurch unter Beibehaltung der helikalen Konformation die Dauer des *Annealings* auf einen Tag verkürzt werden. Erfreulich war zudem die hohe Temperatur-Toleranz des Polymers. Während eine Temperatur von 150°C beim zuvor beschriebenen L-Valin-Polymer poly-**80** zur Zerstörung der helikalen Struktur führte, schien die hier gewählte Temperatur von 130°C der Helix des Polyisonitrils nicht zu schaden.

Da das Polymer poly-**141** in der stabilsten Konformation vorlag, sollte überprüft werden, ob es flüssigkristalline Phasen in DMSO ausbilden konnte. Das Anfertigen einer 25%igen NMR-Probe war erschwert, da sich das Polymer erst durch etwas Erwärmen ($\sim 40^\circ\text{C}$) langsam löste. Nachdem eine optisch beurteilte Homogenität der Probe vorlag, wurde diese in deuteriertem DMSO mittels ^2H -NMR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 4.23).

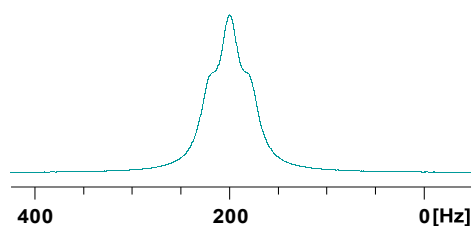
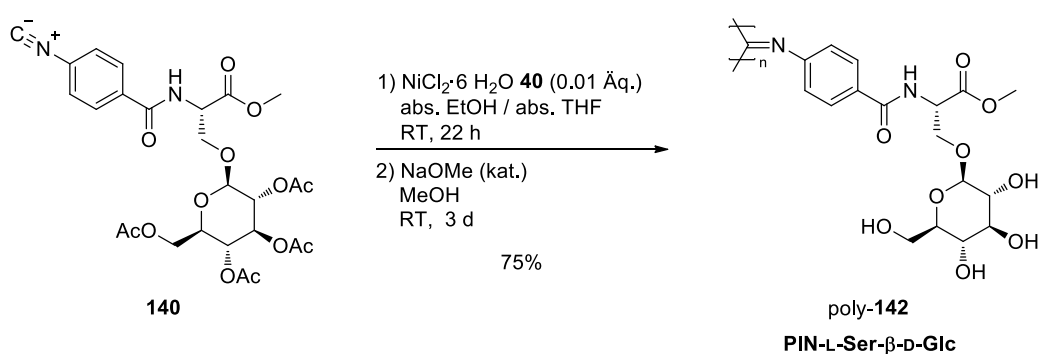


Abbildung 4.23: Ausschnitt des ^2H -NMR-Spektrums, welches von poly-**141** in DMSO- d_6 (25%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #6.

Ähnlich zu L-Glutaminsäure-Polymer poly-**95** stellte das Deuteriumsignal des DMSOs im Falle von poly-**141** ebenfalls eine Überlagerung aus dem isotropen Zustand und einer angedeuteten Anisotropie dar. Zwar wurde vermutet, dass das Polyisonitril poly-**141** flüssigkristalline Eigenschaften besaß, allerdings konnte die Polymerkonzentration der Probe aufgrund der erreichten Löslichkeitsgrenze von poly-**141** nicht erhöht werden. Aus diesem Grund konnten keine weiteren NMR-spektroskopischen Analysen durchgeführt werden.

Am Beispiel des L-Tyrosin-basierten Polyisonitrils poly-**141** konnte erfolgreich demonstriert werden, dass es mit dem strukturellen Grundgerüst des Monomers, bestehend aus einer Aminosäure und einem Zuckerbaustein, prinzipiell möglich war, ein DMSO-lösliches Polymer mit bevorzugtem Drehsinn sowie flüssigkristallinen Eigenschaften zu generieren. Der Lösungsansatz mit der Verwendung von Zuckermolekülen wies viel Potential auf, da anstelle der freien Säure der zuvor behandelten Polymere die Hydroxygruppen des Zuckers für die gewünschte DMSO-Löslichkeit sorgten.

Da mit dem L-Tyrosin-basierten Polymer poly-**141** keine vollständig anisotrope LLC-Phase, selbst bei 25%, erzielt werden konnte, sollte getestet werden, ob das L-Serin-basierte Polyisonitril poly-**142** dazu in der Lage ist. Hierzu wurde das L-Serin-Monomer **140** in einer Ni-vermittelten Polymerisation umgesetzt und im Anschluss entschützt (Schema 4.44).



Schema 4.44: Polymerisation des L-Serin- und β-D-Glucose enthaltenden Isonitrils **140** und anschließende Entschützung zu poly-**142**.

Analog zum L-Tyrosin-Polymer poly-**141** wurde die Entschützung erst gestartet, nachdem ein vollständiger Umsatz des L-Serin-Monomers **140** mittels DC beobachtet wurde. Die Entfernung der Acetylgruppen erfolgte ebenfalls mit Natriummethanolat in Methanol. Dabei fiel das Polymer nach drei Tagen aus. Zur Aufarbeitung des Polyisonitrils wurde ähnlich wie bei L-Tyrosin-Polymer poly-**141** verfahren. Auch poly-**142** löste sich in Wasser, weshalb dieses über die Dialyse aufgereinigt wurde. Es konnte mit einer Ausbeute von 75% erhalten werden.

In Löslichkeitstests erwies sich poly-**142** zwar als wasser- und DMSO-löslich, jedoch reichte die Löslichkeit für eine GPC-Analyse nicht aus.

Um zu untersuchen, ob poly-**142** eine helikale Struktur mit bevorzugtem Drehsinn besaß und wie sich die Konformation im Laufe des *Annealings* in DMSO verhielt, wurde auch dieses Polymer mittels CD-Spektroskopie untersucht (Abbildung 4.24).

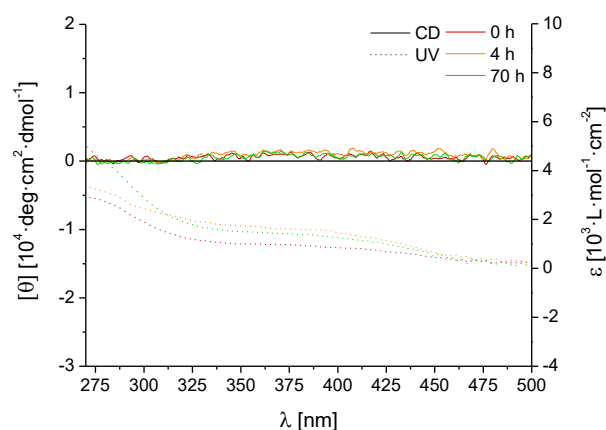


Abbildung 4.24: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von L-Ser-Glc-Polymer poly-**142**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

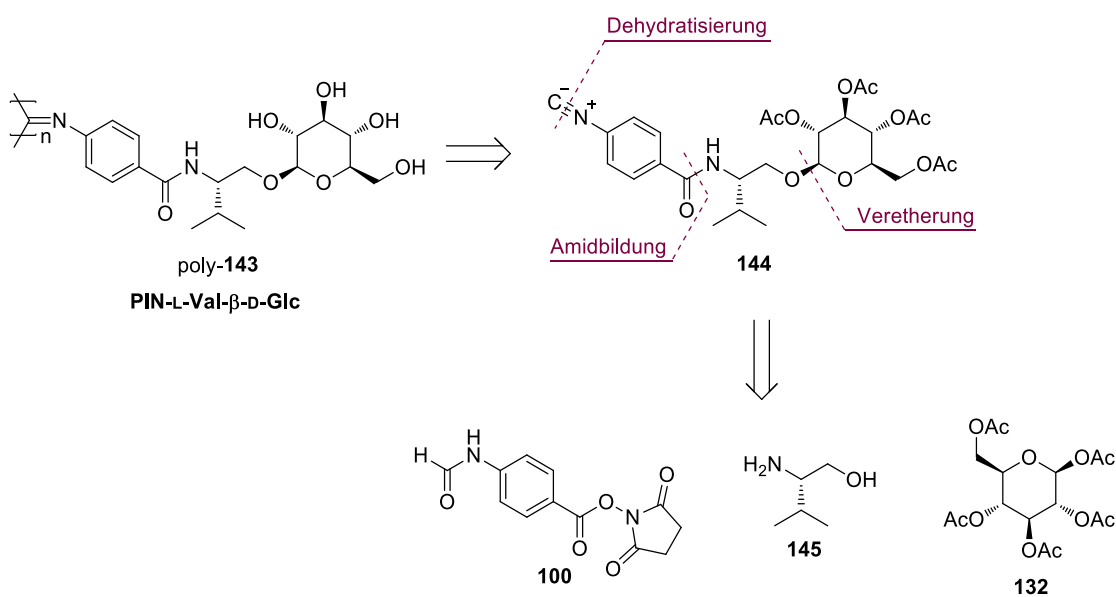
Anhand der CD-Spektren war ersichtlich, dass das L-Serin-Polymer poly-**142** keine helikale Konformation mit bevorzugter Gängigkeit aufwies. Auch die thermische Behandlung in DMSO änderte nichts an der Tatsache. Dass kein COTTON-Effekt detektiert wurde, kann an folgenden Faktoren liegen. Am wahrscheinlichsten schien die Ursache, dass hier kein Polymerknäuel, sondern ein racemisches Gemisch aus rechts- und linksgängigen Polymerhelices gebildet wurde, was mit den gemessenen CD-Spektren übereinstimmen würde. In diesem Fall wäre das Monomer **140** nicht in der Lage gewesen, einen Drehsinn zu induzieren. Die Gründe hierfür könnten sein, dass entweder die Serineinheit im Laufe der Reaktionssequenz racemisiert ist oder sich der sterisch anspruchsvolle Glucoserest zu nah am Polymerrückgrat befand, sodass möglicherweise gegenläufige Induktionen von den nunmehr 6 stereogenen Zentren ausgehen. Zum besseren Verständnis der chiroptischen Eigenschaften sollte das hergestellte Polymer poly-**142** anhand der Drehwerte untersucht werden. Allerdings konnte das Polymer für die entsprechenden Drehwertmessungen in DMSO nicht in Lösung gebracht werden. Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse für das L-Serin-basierte Polymer poly-**142** wurden keine NMR-spektroskopischen Untersuchungen durchgeführt.

4.1.2.2.2 PIN-L-Val-β-D-Glc (poly-**143**)

Anhand der Ergebnisse zu poly-**141** und poly-**142** konnte prinzipiell gezeigt werden, dass mit dem Einbau der Glucose-Einheit in der Monomerseitenkette DMSO-lösliche Polymere hergestellt werden konnten. Im Falle des L-Tyrosin-basierten Polymers poly-**141** konnte zudem eine ausgeprägte helikale Konformation mit bevorzugten Drehsinn sowie flüssigkristallines Verhalten in DMSO beobachtet werden. Bei der Untersuchung der LLC-Eigenschaften von poly-**141** wurde jedoch festgestellt, dass die kritische Konzentration bereits bei einer

Probenkonzentration von 25% unterschritten wurde und eine Erhöhung dieser aufgrund der maximal erreichten DMSO-Löslichkeit nicht möglich war.

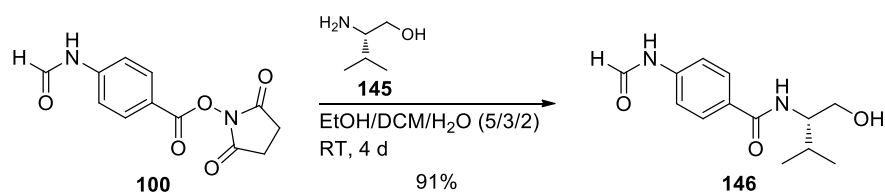
Mithilfe der gewonnenen Erkenntnisse wurde die Weiterentwicklung der Hydroxy-funktionalisierten Polyisonitrile angestrebt, bei der das Grundmotiv bestehend aus einer Aminosäure und eines Zuckerbausteins weiterhin beibehalten werden sollte. Hierbei sollte der Fokus auf die Entwicklung eines solchen Polymers gelegt werden, welches ähnliche Eigenschaften wie poly-**141** mit dem Unterschied einer geringeren kritischen Konzentration aufweisen sollte. Die kritische Konzentration einer LLC-Phase hängt stark vom stäbchenartigen Charakter des Polymers ab, welche wiederum von der Stereoregularität der Polymerhelix beeinflusst wird. Hieraus ergab sich die Idee, die Aminosäure L-Valin mit der Glucose-Einheit zu verknüpfen, da sich L-Valin im Falle von poly-**80** und poly-**97** als hervorragender chiraler Induktor für die Polymerhelix erwiesen hat (Vgl. Schemata 4.13 und 4.28 ff.). Um die bisher gewählte Synthesestrategie der glucosylierten Polyisonitrile beibehalten zu können, wurde der kommerziell erhältliche, von L-Valin abgeleitete Aminoalkohol L-Valinol **145** gewählt, woraus das L-Valinol- und Glucose-basierte Polyisonitril poly-**143** und das entsprechende Monomer **144** resultierten (Schema 4.45).



Schema 4.45: Geplante Herstellung des Valin- und Glucose-basierten Polyisonitrils poly-**143** sowie retrosynthetische Darstellung des entsprechenden Monomer **144** auf den bereits hergestellten Aktivester **100**, den Aminoalkohol L-Valinol **145** sowie auf β-D-Glucose-Pentaacetat **132**.

Die retrosynthetische Betrachtung des Monomers **144** gestaltete sich ähnlich zu den vorigen Isonitrilen **139** und **140**. Für eine schnelle synthetische Zugänglichkeit des Isonitrils **144** wurde die Struktur auf die käuflich erwerblichen Ausgangsmaterialien L-Valinol **145** und β-D-Glucose-Pentaacetat **132** sowie auf den bereits hergestellten HOSu-Aktivester **100** zurückgeführt, womit nur drei Syntheseschritte notwendig waren.

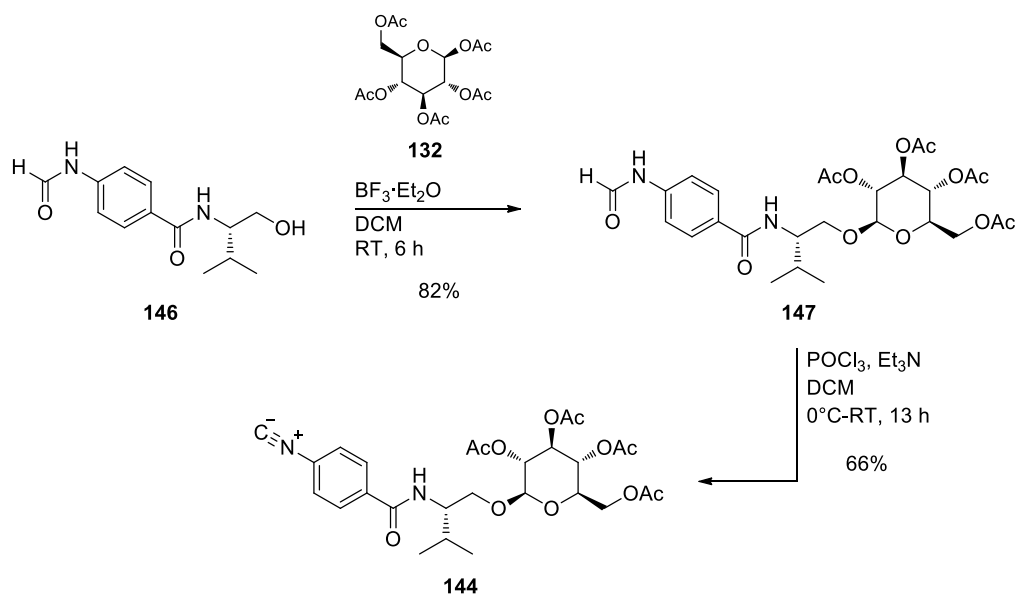
Begonnen wurde mit der Amidkupplung des aromatischen Bausteins **100** mit L-Valinol **145**. (Schema 4.46).



Schema 4.46: Synthese des L-Valinol-enthaltenden Formamids **146** ausgehend von HOSu-Aktivester **100** und L-Valinol **145**.

Aufgrund des stark polaren Charakters von L-Valinol **145** musste als Reaktionsmedium ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol, DCM und Wasser eingesetzt werden. Nach vier Tagen konnte ein nahezu vollständiger Umsatz mittels DC beobachtet werden. Um das Amid **146** erhalten zu können, wurde das Rohprodukt zunächst wässrig aufgearbeitet. Allerdings wurde festgestellt, dass das Produkt wasserlöslich ist. Aufgrund dessen wurde das Rohprodukt von allen Lösungsmitteln inklusive Wasser befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt. Dabei konnte das literaturunbekannte Valinol-basierte Formamid **146** elementaranalysenrein mit einer sehr guten Ausbeute von 91% isoliert werden.

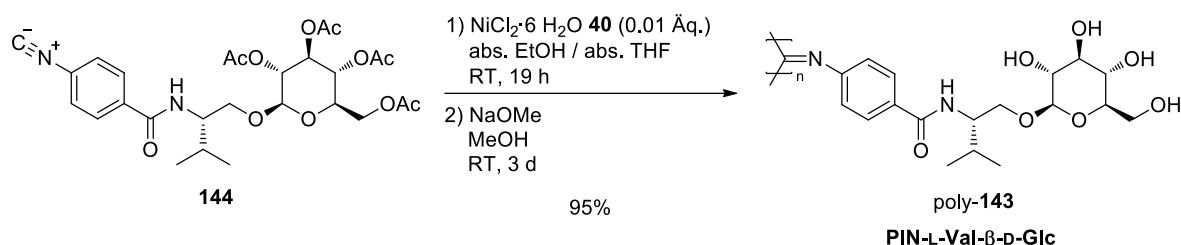
Um zum gewünschten Monomer **144** zu gelangen, wurde das Formamid **146** zunächst mit β -D-Glucose-Pentaacetat **132** mithilfe von Bortrifluorid verethert und im Anschluss in einer Dehydratisierungsreaktion mittels POCl₃ umgesetzt (Schema 4.47).



Schema 4.47: Zweistufige Synthese des Isonitrilmonomers **144** ausgehend von Formamid **146** und β -D-Glucose-Pentaacetat **132** über das Kupplungsprodukt **147**.

Die BF_3 -vermittelte Kupplung mit Glucosederivat **132** lieferte das gewünschte Produkt **147** mit einer guten Ausbeute von 82%. Die Identität und die hohe Reinheit des Produkts konnte mithilfe der Elementaranalyse, NMR-Spektroskopie und weiterer Methoden bestätigt werden. Danach erfolgte die Dehydratisierung des Formamids **147** unter den üblichen Bedingungen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das L-Valinol- und Glucose enthaltende Monomer **144** elementaranalysenrein mit einer moderaten Ausbeute von 66% erhalten.

Zur Herstellung des Polyisonitrils poly-**143** wurde als erstes das Isonitril **144** mittels NiCl_2 -Hexahydrat **40** polymerisiert und nachfolgend die Hydroxygruppen des erhaltenen Polymers mittels NaOMe freigesetzt (Schema 4.48).



Schema 4.48: Polymerisation des L-Valinol- und β-D-Glucose enthaltenden Isonitrils **144** und anschließende Entschützung zu poly-**143**.

Während der Entschützung fiel das Polymer nach und nach aus. Das Ende der Reaktion konnte an der klaren, farblosen THF-Phase des Reaktionsgemischs festgemacht werden. Nach der Zugabe von Wasser wurde das Gemisch soweit im Vakuum eingeeengt, bis eine wässrige Polymerlösung zurückblieb. Zur Vermeidung der mehrtägigen Dialyse wurde zunächst eine Fällung in Methanol und THF getestet, in denen sich die unerwünschten Salze lösen, jedoch ohne Erfolg. Durch Austausch des Wassers der Polymerlösung mit DMSO, worin sich das Polymer erfreulicherweise löste, konnte poly-**143** in Methanol gefällt werden, womit der Zeitaufwand für die Aufarbeitung deutlich verkürzt werden konnte. Das gewünschte L-Valinol- und Glucose-basierte Polyisonitril poly-**143** konnte in Form eines feinfaserigen, gelben Feststoffs mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden.

Zur Charakterisierung des Polymers wurde zunächst das mittlere Molekulargewicht via GPC in DMSO mittels PMMA-Standard bestimmt. Mithilfe des entsprechenden GPC-Chromatogramms wurde für poly-**143** eine monomodale Molmassenverteilung mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 9.6 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$ und einer Dispersität von 3.73 erhalten (Abbildung 4.25, links). Der ermittelte Wert für die Molmasse ist etwa um das 24-fache größer als der erwartete ($M_{\text{theo}} = 3.9 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$), was auf eine stark ausgeprägte, helikale Konformation hoffen

ließ. Eine genauere Auskunft darüber konnte die CD-spektroskopische Untersuchung von poly-**143** geben, dessen Annealing bei 130°C in DMSO durchgeführt wurde (Abbildung 4.25, rechts).

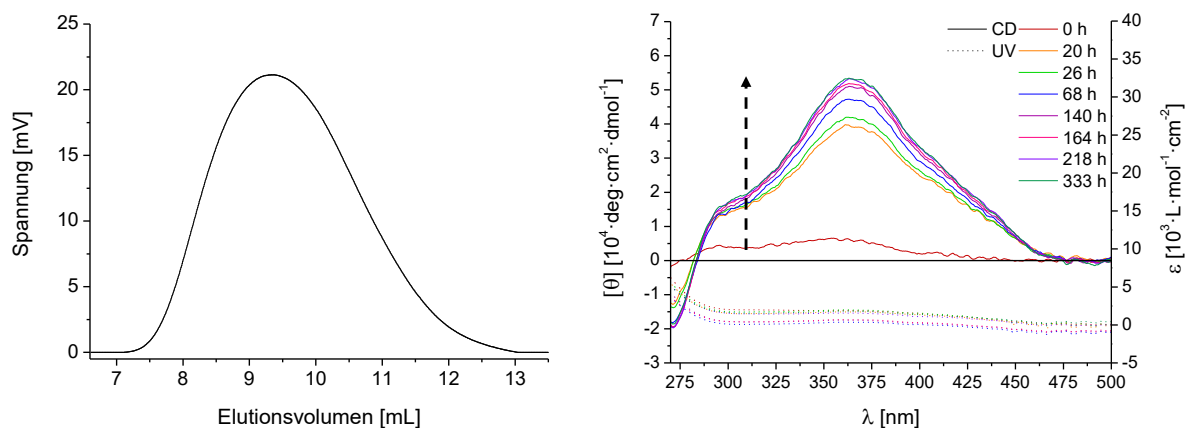


Abbildung 4.25: Ausschnitt des GPC-Chromatogramms von L-Valinol- und Glucose-basiertem Polyisonitril poly-**143** (links) sowie überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-**143**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden (rechts). Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Erfreulicherweise konnte anhand von poly-**143** die zuvor vermutete, stark induktive Fähigkeit der L-Valinol-Einheit im Polymer bestätigt werden. Durch das *Annealing* konnte das Polymer in die thermodynamisch stabilste Konformation überführt werden, was anhand der CD-Spektren festgestellt werden konnte. Nach etwa 9 Tagen wurde für den COTTON-Effekt einen Sättigungswert von $[\theta] \approx +53.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ erhalten, was auf eine stark einheitlich konfigurierte Helix von poly-**143** deutete.

Um die Charakterisierung des L-Valinol-Polymers poly-**143**, welches zuvor thermisch behandelt wurde, abzuschließen, wurde es auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften untersucht. Dabei wurde eine Probe aus poly-**143** und deuteriertem DMSO mit einer Konzentration von etwa 28% präpariert. Auch hier dauerte es einige Tage, bis eine homogene Polymerlösung entstanden war, was die Handhabung des Polymers etwas erschwerte.

Von der DMSO-haltigen Polymerlösung wurde ein ^2H -NMR-Spektrum aufgenommen, welches in Abbildung 4.26 dargestellt ist.

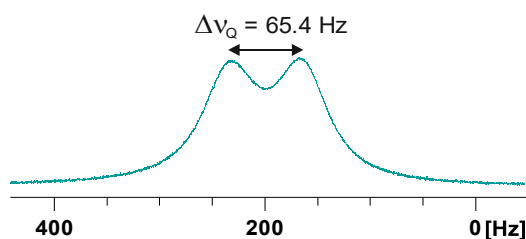


Abbildung 4.26: Ausschnitt des ^2H -NMR-Spektrums, welches von poly-**143** in DMSO- d_6 (28%, 500 MHz, 300 K) aufgenommen wurde. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #7.

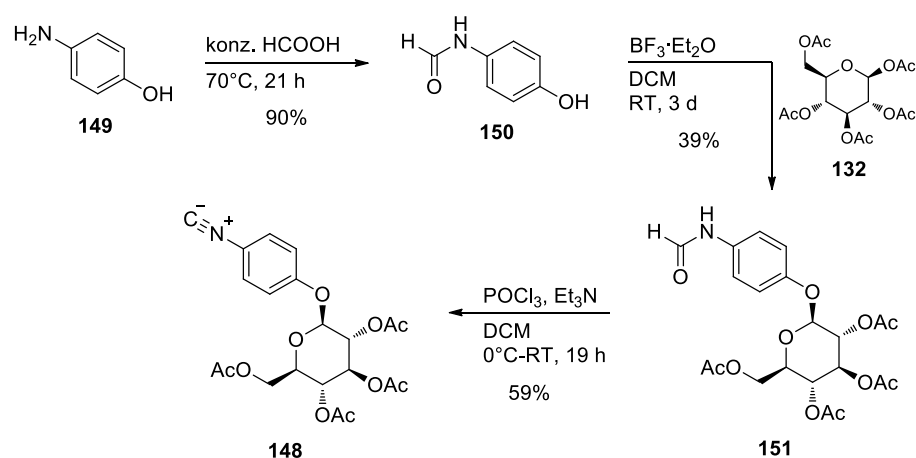
Anhand des Deuteriumspektrums konnte eine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals festgestellt werden, womit gezeigt werden konnte, dass das L-Valinol-enthaltende Polyisocyanat poly-**143** flüssigkristalline Phasen ausbilden konnte. Die einfache Aufspaltung deutete darauf hin, dass das Polymer die diastereotopen Protonen bzw. Methylgruppen von DMSO nicht zu unterscheiden vermag. Jedoch wurde vermutet, dass die differenzierende Eigenschaft des Polymers poly-**143** nicht stark genug war, um einen merklichen Unterschied in den Quadrupol-Kopplungskonstanten der beiden Methylsignale zu erzeugen, weshalb die Signale in Summe als breites Signal erschienen bzw. diese in der Linienbreite verloren gingen.

Damit bestand Hoffnung, das Polymer als DMSO-kompatibles, flüssigkristallines Alignment-Medium einsetzen zu können. Alle weiteren NMR-spektroskopischen Untersuchungen zu seiner diesbezüglichen Eignung werden in Kapitel 4.2 beschrieben.

4.1.2.2.3 PIN- β -D-Glc (poly-**152**)

Parallel zu den vorangegangenen, literaturunbekannten Aminosäure- und Zucker-basierten Monomeren sollte zudem das literaturbekannte Monomer **148** aus β -D-Glucose-Pentaacetat **132** hergestellt und zum entsprechenden Polymer umgesetzt werden, da dieses bisher noch nicht auf seine chiroptischen und flüssigkristallinen Eigenschaften in DMSO untersucht sowie als Alignment-Medium eingesetzt wurde.^[236]

Im Gegensatz zur Literatur, bei der die Syntheseroute mit *p*-Nitrophenol beginnt, wurde hier eine kürzere Route zur Herstellung des Monomers **148** gewählt (Schema 4.49).

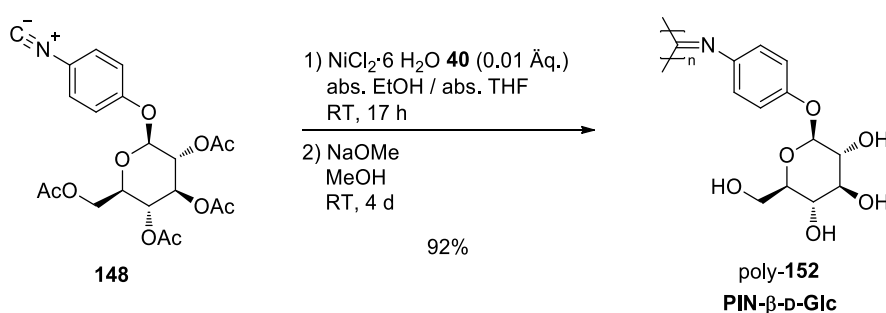


Schema 4.49: Dreistufige Synthese des literaturbekannten Zucker-basierten Isonitrils **148** ausgehend von *p*-Aminophenol **149** und der peracetylierten β -D-Glucose **132**.

Ausgehend von *p*-Aminophenol **149** wurde dieses zunächst mithilfe von konzentrierter Ameisensäure formyliert, wodurch das literaturbekannte Produkt **150** mit einer Ausbeute von 90% in hoher Reinheit erhalten wurde. Im nächsten Schritt erfolgte die BF₃-vermittelte Kupplung des Formamids **150** mit β-D-Glucose-Pentaacetat **132**. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **151** lediglich mit einer Ausbeute von 39% isoliert werden. Die geringe Ausbeute ging darauf zurück, dass selbst nach drei Tagen kein vollständiger Umsatz eintrat. Eine Erklärung stellte die moderate Nukleophilie der phenolischen OH-Gruppe dar, welche zusätzlich durch die elektronenziehende Formamidogruppe in *para*-Position gesenkt wurde.

Im Anschluss wurde das Formamid **151** mittels POCl₃ dehydratisiert. Nach Aufreinigung des Rohprodukts wurde das gewünschte Glucose-basierte Monomer **148** mit einer Ausbeute von 59% erhalten, dessen hohe Reinheit mithilfe der NMR-spektroskopischen Daten und des Vergleichs mit den Literaturdaten bestätigt wurde.^[236]

Die Ni(II)-katalysierte Polymerisation des Isonitrils **148** sowie die Freisetzung der OH-Gruppen zu Polymer poly-**152** erfolgten unter den angegebenen Bedingungen (Schema 4.50).



Schema 4.50: Polymerisation des β-D-Glucose enthaltenden Isonitrils **148** und anschließende Entschützung zu poly-**152**.

Hierbei wurde die Durchführung, wie bisher auch, an die Literaturvorschrift von HASEGAWA angelehnt.^[236] Bei der Aufarbeitung konnte jedoch auf die in der Literatur beschriebene Dialyse verzichtet werden, da in diesem Fall eine Fällung in THF möglich war. Nach der Aufarbeitung wurde das literaturbekannte Polyisonitril poly-**152** mit einer Ausbeute von 92% erhalten.

Zwar konnte aufgrund einer mäßigen DMSO-Löslichkeit bei poly-**152** keine GPC-Analyse durchgeführt werden, allerdings konnte das Polymer im Rahmen des *Annealings* in 100°C heißem DMSO gelöst werden. Das Fortschreiten des *Annealings* wurde mittels CD-Spektroskopie festgehalten, was in Abbildung 4.27 dargestellt ist.

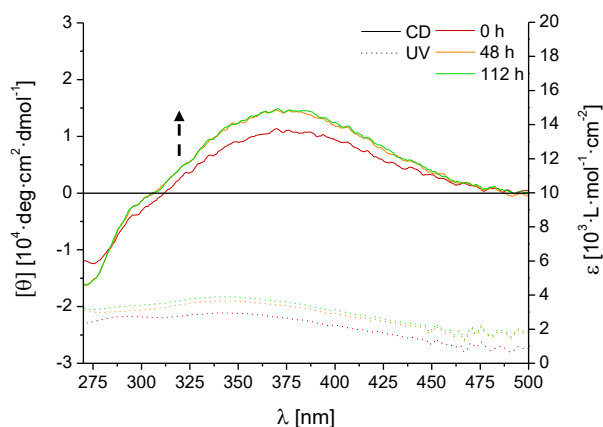


Abbildung 4.27: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-152, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 100°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Mithilfe der CD-Spektren konnte festgestellt werden, dass das *Annealing* eine moderate Veränderung im COTTON-Effekt des Polymers poly-152 bewirkte. Für die maximale Elliptizität konnte nach zwei Tagen ein Sättigungswert von $[\theta] \approx +15.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ erreicht werden.

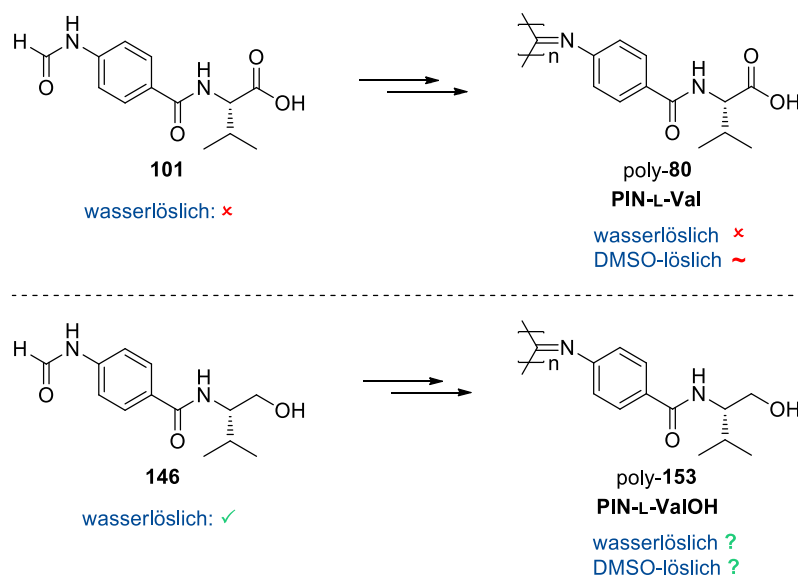
Zur weiteren Charakterisierung des Glucose-Polyisonitrils poly-152 wurde dieses auf flüssigkristalline Eigenschaften mittels ^2H -NMR-Spektroskopie untersucht. Da die Löslichkeit des Polymers in DMSO nur mäßig war, war die Präparation einer 22%igen Probe mit viel Zeitaufwand verbunden. Nach Erhalt einer homogenen Polymerlösung aus poly-152 und deuteriertem DMSO wurde ein ^2H -Spektrum aufgenommen. Dabei konnte kein flüssigkristallines Verhalten beobachtet werden. Dass keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals detektiert wurde, könnte zum einen daran liegen, dass die kritische Konzentration mit 22% bereits unterschritten wurde, zum anderen könnte hierfür aber auch die fehlende Amidgruppe in der Seitenkette des Polymers, welche beim sich flüssigkristallin verhaltenden, L-Valinol-basierten Polymer poly-143 vorhanden ist, zur Destabilisierung der Polymerhelix von poly-152 beitragen. Das würde die Ausbildung einer LLC-Phase erschweren. Da die Zucker-Polymere nicht die gewünschten Eigenschaften aufwiesen, wurde mit der Entwicklung neuer Monomer- sowie Polymerstrukturen fortgefahren.

4.1.2.2.4 PIN-L-ValOH (poly-**153**)

Mithilfe der Kombination aus L-Valinol und Glucose konnte zuvor das Polyisonitril poly-**143** (Vgl. Schema 4.48) entwickelt werden, welches den drei wichtigsten Anforderungen gerecht wurde: eine ausreichende DMSO-Löslichkeit, eine stabile und ausgeprägte helikal-chirale Konformation des Polymerrückgrats sowie die flüssigkristalline Eigenschaft in reinem DMSO.

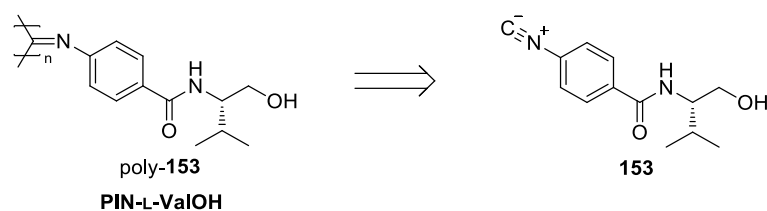
Im Rahmen dieser Arbeit wurde die DMSO-Löslichkeit der Polyisonitrile überwiegend aus einem Zusammenspiel zweier Faktoren erzeugt. Zum einen wurden löslichkeitsvermittelnde Gruppen in die Wiederholungseinheit des Polymers integriert, sodass der apolare Charakter des Polymerrückgrats überkompensiert werden konnte, zum anderen war es ebenso wichtig, die Monomerstruktur sowie die Monomerseitenkette so klein wie möglich zu halten. Je mehr Kohlenwasserstoff-enthaltende Segmente im Monomer vorhanden waren, desto apolarer verhielt sich das entsprechende Polymer.

In diesem Zusammenhang konnte eine Auffälligkeit beobachtet werden, welche zur Steigerung der DMSO-löslichen Eigenschaft sowie zu einer simpleren synthetischen Zugänglichkeit des Polymers genutzt werden sollte. Während der Synthesesequenz zu Monomer **144** konnte bereits festgestellt werden, dass die Zwischenstufe **146** wasserlöslich war (Schema 4.51). Dies war in der Tat überraschend, da alle anderen hergestellten, aromatischen Formamide diese Eigenschaft nicht aufwiesen. Der Vergleich des L-Valinol-basierten Formamids **146** mit dem wasserunlöslichen L-Valin-enthaltenden Formamid **101** führte zur Annahme, dass durch die Hydroxygruppe des L-Valinols eine starke Polarität auf das gesamte Molekül übertragen wurde (Schema 4.51). In der Tat gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass L-Valin mit 88.5 g/L^[249] (predicted^[250-251]: 214 g/L) schlechter wasserlöslich ist als L-Valinol (predicted^[250-251]: 286 g/L). Daraus entwickelte sich die Idee, das Polyisonitril poly-**153** herzustellen, dessen Seitenkette aus unverethertem L-Valinol bestehen sollte. Damit wurde beabsichtigt, dass die L-Valinol-Einheit als chiraler Induktor und gleichzeitig als Löslichkeitsvermittler dienen sollte. Bei erfolgreicher Synthese und Charakterisierung von poly-**153** war es zudem interessant, in wieweit sich die Eigenschaften von poly-**153** von denen des strukturell verwandten L-Valin-Polymers poly-**80** unterschieden.



Schema 4.51: Darstellung des herzustellenden Polyisonitrils poly-153, welches an das L-Valinol-basierte Formamid **146** angelehnt wurde. Im Vergleich die beiden strukturell verwandten Verbindungen **101** und poly-80, welche sich nicht in Wasser lösen.

Zur Herstellung des L-Valinol-Polymers poly-153 wurde dieses direkt auf das Isonitril **153** zurückgeführt (Schema 4.52).

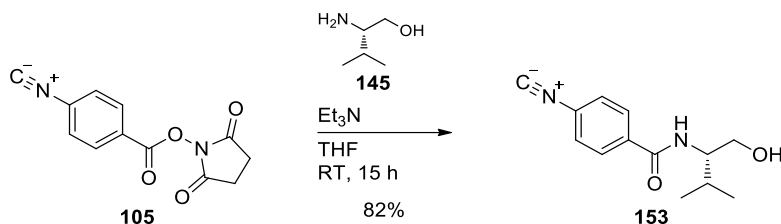


Schema 4.52: Retrosynthetische Rückführung des L-Valinol-Polymers poly-153 auf das ungeschützte Isonitril **153**.

Hierbei sollte getestet werden, ob die Ni-katalysierte Polymerisation in Anwesenheit eines Alkohols, wie es bei Isonitril **153** der Fall ist, ablaufen würde und trotzdem das gewünschte Polymer poly-153 lieferte.

Um das Isonitril **153** synthetisieren zu können, wurde eine Route gewählt, die eine schnelle Zugänglichkeit ermöglichen sollte. Häufig wurde im Rahmen dieser Arbeit die Monomerstruktur aus Formamiden hergestellt, die im letzten Schritt zum Isonitril dehydratisiert wurden. Liegt jedoch eine freie Hydroxygruppe vor, ist eine Dehydratisierung mittels Phosphoroxychlorid aufgrund der oxophilen Eigenschaft des Phosphors nicht möglich. Eine Lösung hierfür stellt die Anbringung einer Schutzgruppe dar, womit keine unerwünschte Nebenreaktion an der L-Valinol-Einheit stattfinden würde. Ein wesentlich einfacherer Syntheseweg war aber die Darstellung des Monomers **153** über die Kupplung des L-Valinols

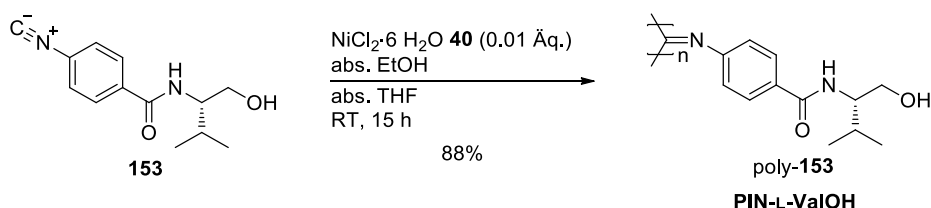
145 mit dem vorhandenen HOSu-aktivierten Isonitril **105**, welche unter den angegebenen Bedingungen erfolgte (Schema 4.53).



Schema 4.53: Synthese des L-Valinol-Monomers **153** ausgehend von L-Valinol **145** und dem bereits hergestellten Aktivester **105**.

Durch die Wahl des Aktivesters **105** konnte die Schützung sowie Entschützung der Hydroxygruppe umgangen werden. Nach der erfolgten Amidverknüpfung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt, wobei das gewünschte Monomer **153** elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 82% erhalten wurde.

Anschließend wurde das Isonitril **153** mithilfe des Nickel-Katalysators **40** zum gewünschten Polyisonitril poly-**153** umgesetzt (Schema 4.54).



Schema 4.54: Polymerisation des L-Valinol-Monomers **153** zu poly-**153**.

Nachdem das Monomer vollständig abreagiert war, erhielt man eine Suspension. Durch Zugabe von wenig Methanol wurde die Polymerisation abgebrochen. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch filtriert und der zurückbleibende Feststoff mehrmals mit THF gewaschen. Dadurch konnte das L-Valinol-Polymer poly-**153** in Form eines ockerfarbenen Feststoffs mit einer Ausbeute von 88% isoliert werden.

Da das Polymer bereits während bzw. nach der Polymerisation in THF/Ethanol ausfiel, deutete dies auf den stark polaren Charakter des Polyisonitrils poly-**153** hin. Mithilfe von Löslichkeitstests in den gängigsten Lösungsmitteln konnte beobachtet werden, dass das Polymer sich mäßig in Methanol und gut in DMSO löste.

Mithilfe der GPC-Analyse in DMSO konnte ein Hinweis auf die Bildung langer Polymerketten mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 2.7 \cdot 10^4$ g/mol ($M_{w,theo} = 2.3 \cdot 10^4$ g/mol) geliefert werden. Ob das hergestellte Polymer poly-**153** eine helikale Konformation besaß und ob sie mittels *Annealing* in eine stabile, einheitlich konfigurierte Polymerhelix umgewandelt

werden konnte, sollten die Ergebnisse der CD-spektroskopischen Analyse zeigen. Die CD-Spektren, die während des *Annealing*-Vorgangs in DMSO bei 130°C aufgenommen wurden, sind in Abbildung 4.28 dargestellt.

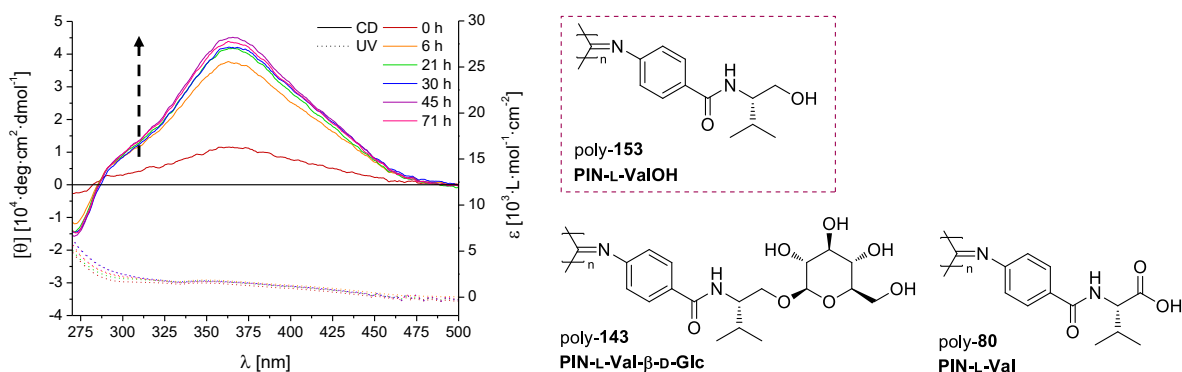


Abbildung 4.28: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-153 (links), welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt. Gegenüberstellung der Valin-basierten Polyisonitrile poly-153, poly-143 und poly-80 (rechts).

Zu Beginn der thermischen Behandlung wurde für das L-Valinol-Polymer poly-153 ein COTTON-Effekt mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx +11.000 \text{ deg cm}^2/\text{dmol}$ erhalten. Im weiteren Verlauf konnte bereits nach etwa zwei Tagen das Ende des *Annealings* festgestellt werden, wobei das Polymer einen COTTON-Effekt mit einer molaren Elliptizität von $[\theta] \approx +45.000 \text{ deg cm}^2/\text{dmol}$ aufwies. Der Vergleich des L-Valinol-Polymers poly-153 mit dem strukturell verwandten Zucker-basierten Polyisonitril poly-143 ($[\theta] \approx +53.000 \text{ deg cm}^2/\text{dmol}$) bestätigte die Vermutung, dass die L-Valinol-Einheit in der Monomerseitenkette hauptsächlich für die Bevorzugung des helikalen Drehsinns verantwortlich war.

Geht es um die DMSO-Löslichkeit, konnte im Falle des L-Valinol-Polymers poly-153 eine deutliche Steigerung im Löslichkeitsverhalten im Vergleich zum L-Valin-basierten Polisonitril poly-80 bzw. zum Zucker-basierten Polymer poly-143 beobachtet werden.

Im Anschluss an das *Annealing* sollte poly-153 auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften mittels NMR-Spektroskopie getestet werden. Die Probenpräparation gestaltete sich sehr einfach, da sich das Polymer innerhalb kürzester Zeit ohne großen Aufwand in DMSO löste. Um die Wahrscheinlichkeit zu maximieren, dass man die kritische Konzentration überschreitet, wurde das Deuteriumspektrum einer maximal konzentrierten NMR-Probe (32%) gemessen. Leider konnte dabei keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals festgestellt werden. Somit wurde für das Valinol-Polymer poly-153 kein flüssigkristallines Verhalten beobachtet. Dies war jedoch nicht zu erwarten. Zwar wurde mithilfe der CD-Spektroskopie gezeigt, dass das Polymer eine stabile, nahezu einheitlich konfigurierte helikale Konformation in Gegenwart des DMSOs

einnahm, allerdings konnte es nicht als Mesogen fungieren bzw. zu einer LLC-Phase aggregieren. Zunächst bestand der Verdacht, dass die angenommene Kettenlänge von 100 Wiederholungseinheiten nicht ausreichend war, um dem Polyisocyanat **poly-153** einen stäbchenartigen Mesogencharakter zu verleihen.

Aus diesem Grund sollte das Polyisocyanat **poly-153** mit einer Kettenlänge von 500 Wiederholungseinheiten hergestellt werden. Die Polymerisation des Isocyanats **153** wurde in diesem Fall mit 0.002 Äquivalenten NiCl_2 -Hexahydrats **40** initiiert und erfolgte unter denselben Bedingungen wie bei der Synthese von **poly-153₁₀₀** (Vgl. Schema 4.54). Aufgrund der Bildung langer Polymerketten dauerte es etwa 6 Tage, bis ein nahezu vollständiger Umsatz von Monomer **153** mittels DC festgestellt werden konnte. Da aus den vorigen Ergebnissen bekannt war, dass möglicherweise ein *Annealing* für das hergestellte Polymer **poly-153₅₀₀** notwendig sein würde, wurde das Polymerisationsgemisch von den Lösungsmitteln befreit und direkt in DMSO bei 130°C *annealt*. Die *Annealing*-Dauer betrug 7 Tage. Nach anschließender Fällung in Diethylether wurde das gewünschte Polyisocyanat **poly-153₅₀₀** mit einer Ausbeute von 81% erhalten.

Mithilfe der GPC-Analyse wurde für **poly-153₅₀₀** ein mittleres Molekulargewicht von $M_w = 4.6 \cdot 10^4$ g/mol bestimmt, welches einen ca. doppelt so großen Wert darstellt als der von **poly-153₁₀₀**. Dass ein Polymerisationsgrad von $n \approx 500$ vorlag, konnte mittels GPC nicht bestätigt werden. Hierbei wurde vermutet, dass nur die kürzeren Polymerketten eluiert werden konnten, während langkettige Polymere vermutlich zu starke Wechselwirkungen mit dem Säulenmaterial eingingen und deshalb nicht detektiert werden konnten. Dies schien nicht unwahrscheinlich, da auch bei den vorigen GPC-Messungen mit der DMSO-kompatiblen Säule häufig das Problem bestand, dass die Polymere sich zu polar für die Säule verhielten und daher nur schwer eluierbar waren. Aufgrund dessen konnte die erhaltenen Ergebnisse der GPC-Analyse nicht eindeutig interpretiert werden.

Nichtsdestotrotz wurde das hergestellte Polyisocyanat **poly-153₅₀₀** auf seine Konformation mittels CD-Spektroskopie untersucht. Hierbei wurde für das Polymer ein COTTON-Effekt mit einer Elliptizität von $[\theta] \approx +27.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$ beobachtet, welcher nach einem siebentägigen *Annealing* erhalten wurde. Im Vergleich zum 100-mer **poly-153₁₀₀** ($[\theta] \approx +45.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$) schien der ermittelte Wert eine deutliche Schwächung des helikalen Konformation zu bedeuten.

Obwohl die Bewertung bezüglich der Kettenlänge und der Stabilität der Polymerhelix erschwert war, wurde **poly-153₅₀₀** trotzdem NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei wurde erhofft, dass die Erhöhung des Polymerisationsgrades die Eigenschaft im Polymer erzeugte, LLC-Phasen

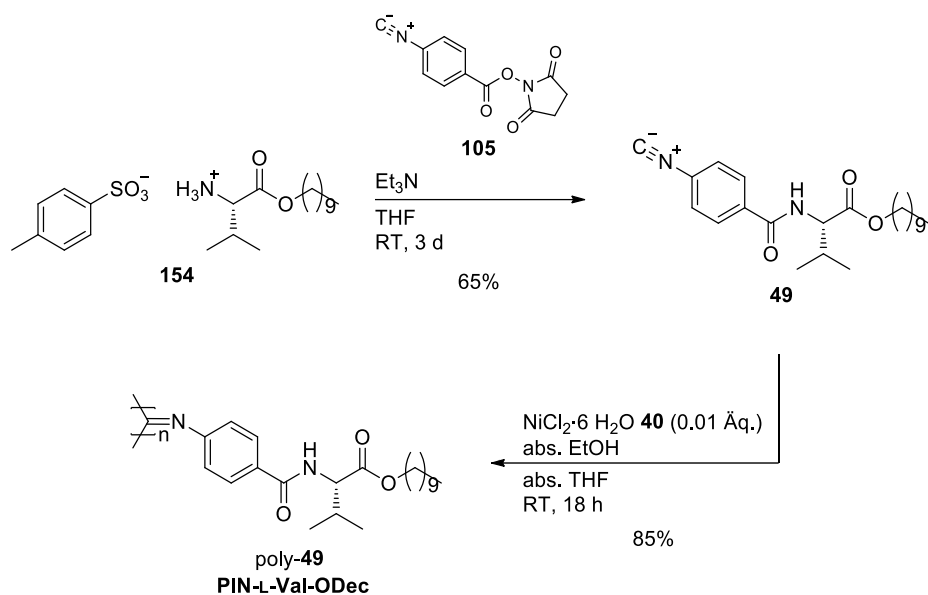
ausbilden zu können. Das Deuteriumspektrum einer 30%igen Probe aus poly-**153**₅₀₀ und DMSO-d₆ zeigte, dass auch hier keine Anisotropie bzw. keine LLC-Phase vorlag.

4.1.2.2.4.1 Herstellung von Mischphasen (poly-**153** und poly-**49**) und Copolymeren (poly-**153-co-49**)

Aus den Ergebnissen für poly-**153** konnte das Fazit gezogen werden, dass dieses weder als vermeintliches 100-mer noch als 500-mer flüssigkristalline Eigenschaften in DMSO aufwies. Dies war ein enttäuschendes Resultat, da insbesondere das kurzkettigere Polyisonitril poly-**153**₁₀₀ nicht nur synthetisch leicht zugänglich war, sondern auch die bisher beste DMSO-Löslichkeit zeigte und eine außerordentlich stabile, helikale Überstruktur in DMSO besaß. Hieraus ergab sich die Hypothese, dass ein kontraproduktiver Zusammenhang zwischen dem Löslichkeitsgrad in DMSO und der Aggregation zur LLC-Phase bestand, was im Folgenden vereinfacht und grob erläutert werden soll. In diesem Fall wird eine (zu) gute Löslichkeit des Polymers erzeugt, wenn das Polymer von DMSO-Molekülen aufgrund von attraktiven Wechselwirkungen umgeben werden kann. Je mehr DMSO-Moleküle in der Solvathülle des Polymers involviert sind, desto besser löst sich das Polymer in DMSO. Bei einer flüssigkristallinen Phase ist eine gewisse Nahordnung gegeben, bei der es zu attraktiven Wechselwirkungen zwischen den Polymersträngen kommen muss. Da die Mesogene einer LLC-Phase näher beieinander liegen als im isotropen Zustand, kann sich nur eine begrenzte Anzahl an Lösungsmittelmolekülen zwischen den Flüssigkristallbildnern befinden, bevor die LLC-Phase zusammenbricht. Genau an dieser Stelle entsteht die Problematik, dass eine wünschenswerte gute DMSO-Löslichkeit dem Ausbilden einer flüssigkristallinen Phase entgegenwirkt. Damit beide Anforderungen gleichermaßen erfüllt werden können, muss eine Art Gleichgewichtszustand herrschen, welcher stark von den Eigenschaften des Polymers abhängt. Dass das Zusammenspiel beider Faktoren gelingen kann, konnte mit dem Asparaginsäure-Polymer poly-**90** erfolgreich demonstriert werden.

Im Falle PIN-L-ValOH poly-**153** schien dieses eine zu gute DMSO-Löslichkeit aufzuweisen, weshalb der anisotrope Zustand nicht erreicht werden konnte. Um dennoch eine LLC-Phase herzustellen, sollte zunächst der Ansatz einer Mischphase getestet werden. In der Literatur konnte erfolgreich gezeigt werden, dass durch die Kombination zweier LLC-Phasen bildender Polymere sogenannte Mischphasen mit neuen vielversprechenden Eigenschaften erzeugt werden konnten.^[252-253] In Anlehnung an diese Befunde sollte poly-**153**₁₀₀ mit dem bekannten decylfunktionalisierten L-Valin-Polymer poly-**49**, welches als LLC-Medium in zahlreichen Chloroform-basierten Systemen erfolgreich eingesetzt wurde, gemischt werden (Schema 4.55). Hierbei sollte getestet werden, ob das flüssigkristalline Verhalten des Polyisonitrils poly-**49** auf das L-Valinol-Polymer poly-**153** in Gegenwart von CDCl₃ und DMSO-d₆ übertragbar sein könnte.

Die Synthese des literaturbekannten Monomers **49** sowie des entsprechenden Polymers poly-**49** sind in Schema 4.55 dargestellt.



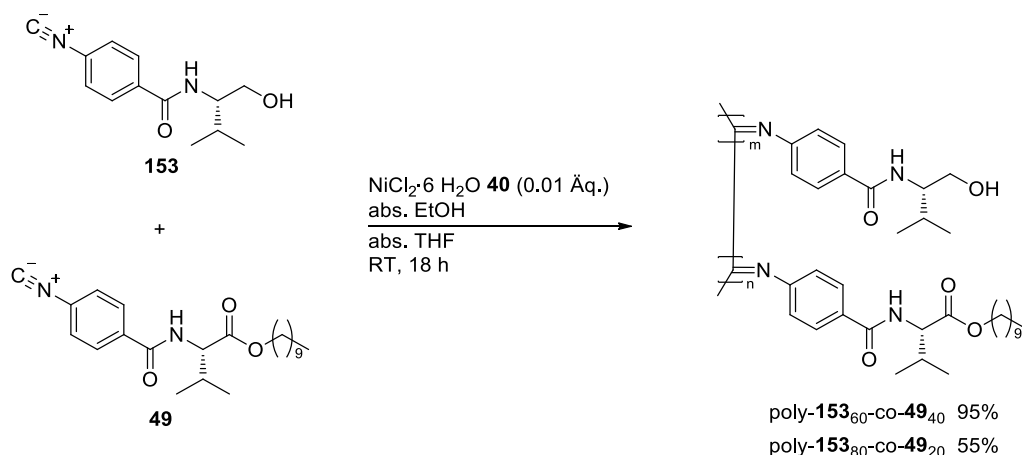
Schema 4.55: Synthese des Decyl-basierten L-Valin-Monomers **49** aus Decylester **154** und HOSu-Aktivester **105** sowie anschließende Polymerisation zu poly-**49**.

Im Vergleich zur im AK REGGELIN etablierten Syntheseroute^[209, 211] zu Monomer **49** wurde hier eine verkürzte Variante gewählt, welche durch die Verwendung des HOSu-Isonitrils **105** ermöglicht wurde. Als weiteres Edukt wurde das Tosylat des L-Valindecylesters **154** eingesetzt, welches üblicherweise aus einer FISCHER-Veresterung von L-Valin **98** mit *n*-Decanol erhalten wird.^[209, 221] Die Kupplung lieferte das literaturbekannte L-Valin-Monomer **49** mit einer Ausbeute von 65%. Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten des Produkts mit den Literaturdaten bestätigte die hohe Reinheit des Isonitrils **49**. Im Anschluss wurde dieses unter den üblichen Bedingungen in einer Ni-katalysierten Polymerisation umgesetzt. Nach einem 12-tägigen *Annealing* konnte das literaturbekannte Polyisonitril poly-**49** mit einer maximalen Elliptizität von $[\theta] \approx +28.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$ reproduziert werden.^[209, 211]

Zur Herstellung der Mischphase musste zunächst berücksichtigt werden, dass im Falle des decylfunktionalisierten Polymers poly-**49**, zur Ausbildung einer LLC-Phase in Chloroform, die kritische Konzentration von etwa 7% überschritten werden musste. Zudem war bekannt, dass das Polymer nicht mit DMSO kompatibel ist.^[211-212] Aufgrund dessen sollte eine Probe untersucht werden, welche beide Polymere, also PIN-L-Val-ODec poly-**49** (20% bzgl. CDCl_3) und PIN-L-ValOH poly-**153**₁₀₀ (20% bzgl. DMSO-d_6), in einem Gemisch beider Lösungsmittel enthalten sollte. Allerdings scheiterte das Vorhaben an der Probenpräparation. Unabhängig davon, ob als erstes beide Polymere vorgelegt und dann die entsprechenden Lösungsmittel hinzugegeben wurden oder die vorher voneinander separat angesetzten Polymerlösungen

miteinander gemischt wurden, es konnte kein homogenes Gemisch erhalten werden. Bei allen Versuchen trat der Fall auf, dass das Decyl-basierte Polymer poly-**49** aufgrund der Unlöslichkeit ausfiel und das Chloroform sich mit der Polymerlösung aus poly-**153**₁₀₀ und DMSO mischte. Die Vermutung, dass hierbei kein flüssigkristalliner Zustand erreicht werden konnte, wurde mithilfe der Deuteriumspektren anhand der isotropen Signale für CDCl₃ und DMSO-d₆ bestätigt.

Um die gewünschte flüssigkristalline Eigenschaft dennoch erzeugen zu können, sollte das Isonitril **153** mit dem decylfunktionalisierten Monomer **49** copolymerisiert werden. Unter der Annahme, dass beide Monomere in nahezu gleichen Polymerisationsraten umgesetzt werden, sollten statistische Copolymere als 100-mere hergestellt werden, welche sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden (Schema 4.56). Hierbei wurden die Zusammensetzungen 60:40 sowie 80:20 gewählt, bei denen der Anteil des L-Valinol-Monomers **153** höher war als der des decylfunktionalisierten Isonitrils **49**. Dadurch sollte eine ausreichende DMSO-Löslichkeit der resultierenden Copolymere gewährleistet werden.



Schema 4.56: Copolymerisation des L-Valinol-Monomers **153** mit dem literaturbekannten Monomer **49**.

Die Polymerisationen wurden nach 18 Stunden Reaktionszeit abgebrochen, nachdem die dünnschichtchromatographische Analyse einen vollständigen Umsatz beider Isonitrile **153** und **49** ergab. Zur Aufarbeitung konnte im Falle von poly-**153**₆₀-co-**49**₄₀ das Polymer in einem Methanol-Wasser-Gemisch (3:1 v/v) gefällt werden. Das Polyisonitril der vermeintlichen Zusammensetzung 60:40 konnte als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden. Während die Fällung des Polymers poly-**153**₆₀-co-**49**₄₀ problemlos erfolgte, gestaltete es sich als schwierig, Polymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ isolieren zu können. Ähnlich zum L-Valinol-basierten Homopolymer poly-**153**₁₀₀ konnte das Polymer erwartungsgemäß nicht in polaren Lösungsmitteln gefällt werden. Erst durch Verwendung von DCM als Fällungsmittel, in dem beide Monomere löslich waren, bildete sich zunächst ein schleimiger Bodensatz, welcher teilweise durch schnelles Rühren zunächst in kleine Partikel zerkleinert wurde, woraus sich

nach und nach ein Feststoff bildete. Nach Filtration und mehrmaligem Waschen mit DCM wurde das gewünschte Polyisocyanat poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ mit einer mäßigen Ausbeute von 55% erhalten. Der Ausbeuteverlust wurde damit begründet, dass das Polymer nach der Fällung nicht vollständig von der Gefäßwand gelöst werden konnte und die Konsistenz des Polymers in DCM die Aufarbeitung erschwerte.

Beim Testen der Löslichkeit der hergestellten Polymere wurde festgestellt, dass das Polyisocyanat poly-**153**₆₀-co-**49**₄₀ aufgrund des relativ hohen Anteils des apolaren decylfunktionalisierten Monomers **49** bereits keine DMSO-Löslichkeit aufwies. Der apolare Charakter des Polymers erklärte zudem auch das Fällungsverhalten in Methanol bzw. Wasser, da Methanol ebenfalls als Fällungsmittel für das Homopolymer poly-**49** eingesetzt wird.^[209, 211]

Im Gegensatz dazu zeigte das Polymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ mit dem höheren Anteil an L-Valinol-Monomer **153** bereits bei der Aufarbeitung, dass die Polarität gestiegen war. Dies konnte bestätigt werden, da das Polymer in DMSO löslich war. Aufgrund dessen wurde das Polymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ für den späteren Einsatz als Alignment-Medium auf seine Eigenschaften untersucht.

Mithilfe der GPC-Analyse konnte für poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ eine monomodale Molmassenverteilung mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 5.4 \cdot 10^5$ g/mol und einem PDI von 2.17 ermittelt werden. Bei einer Zusammensetzung aus 80% des L-Valinol-Monomers **153** und 20% des apolaren Monomers **49** wurde ein Molekulargewicht von $M_{theo} = 2.6 \cdot 10^4$ g/mol erwartet.

Um genaueres zur helikalen Überstruktur zu erfahren, wurde das Polymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ mittels CD-Spektroskopie analysiert (Abbildung 4.29).

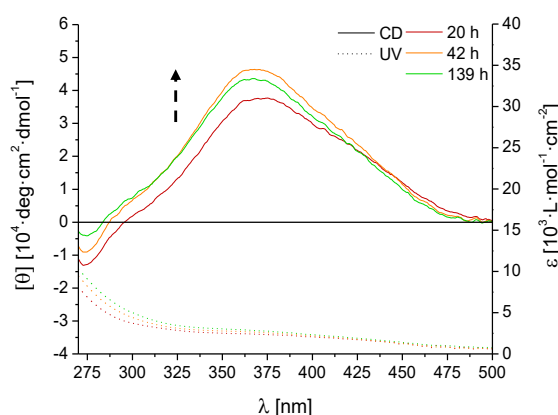


Abbildung 4.29: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

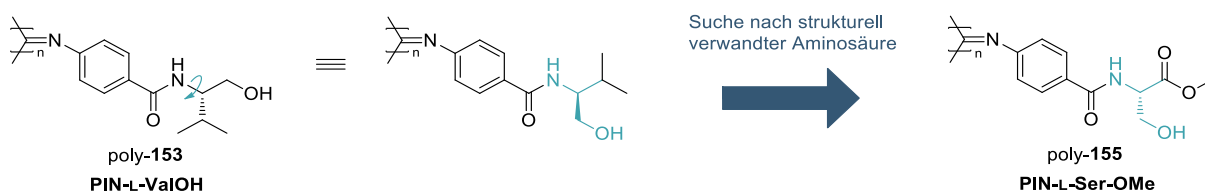
Die chiroptische Analyse ergab, dass eine Sättigung der maximalen Elliptizitäten nach etwa zwei Tagen *Annealing* eintrat. Hierbei erreichte der COTTON-Effekt eine molare Elliptizität von $[\theta] \approx +46.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$. Dies zeigte, dass die Helixgängigkeit bzw. die helikale Konformation des Homopolymers poly-**153** bei der Herstellung des Copolymers poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ beibehalten wurde. Dieses Ergebnis sprach dafür, dass das Decyl-Comonomer **49** keinen negativen Einfluss auf die Stabilisierung der Polymerhelix besaß. Mittels NMR-Spektroskopie und GPC konnte kein merklicher Unterschied in den Eigenschaften des Homo- und Copolymers festgestellt werden. Lediglich der Drehwert des Copolymers poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀, welcher halb so große Werte annahm als die des Homopolymers poly-**153**, wies auf die erfolgreiche Herstellung des Copolymers poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ hin. Zudem wird dies durch die nahezu quantitative Ausbeute des zuvor erwähnten Copolymers poly-**153**₆₀-co-**49**₄₀ unterstützt, welche auf die Ähnlichkeit der Polymerisationsgeschwindigkeiten beider Monomere **153** und **49** zurückgeführt wird.

Als nächstes sollte überprüft werden, ob das hergestellte Copolymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ die Fähigkeit besaß, flüssigkristalline Phasen in DMSO-d₆ ausbilden zu können. Hierfür wurde eine 27%ige Probe angefertigt und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Leider lag auch hier eine isotrope Lösung vor, weshalb auf die weiterführenden NMR-spektroskopischen Untersuchungen zu Copolymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ verzichtet wurden.

4.1.2.2.5 PIN-L-Ser-OMe (poly-**155**) und PIN-L-Ser (poly-**156**)

Das L-Valinol-basierte Polymer poly-**153** zeigte zwar vielversprechende chiroptische Eigenschaften und löste sich sehr gut in DMSO, jedoch konnte dieses, weder als Homopolymer mit verschiedenen Kettenlängen, noch als Mischphase oder als Copolymer, als Alignment-Medium eingesetzt werden, da die flüssigkristalline Eigenschaft ausblieb.

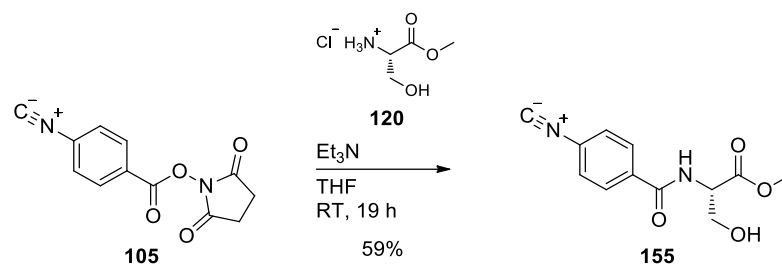
Es wurde vermutet, dass der stark polare Charakter, welche für die gute DMSO-Löslichkeit verantwortlich war, die Aggregation der Mesogene zu einer LLC-Phase verhinderte. In diesem Zusammenhang sollte ein weiteres Polyisonitril entwickelt werden, welches angelehnt an das L-Valinol-Polymer poly-**153** ähnliche strukturelle Merkmale wie die Hydroxygruppe und die Strukturgröße aufweisen sollte. Daraus ergab sich die Struktur des L-Serin-basierten Polyisonitrils poly-**155**, welches die erwähnten Anforderungen erfüllte (Schema 4.57). Es wurde darauf spekuliert, dass die Carbonylgruppe in der Monomerseitenkette, welche als Methylester vorlag, die gewünschte flüssigkristalline Eigenschaft durch H-Brücken fördert.



Schema 4.57: Darstellung des zu synthetisierenden L-Serin-basierten Polymers poly-**155** in Anlehnung an L-Valinol-Polymer poly-**153**.

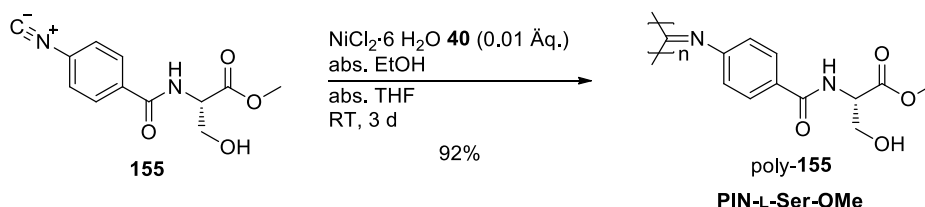
Durch die angedeutete Drehung in der Valinol-Einheit wird die strukturelle Ähnlichkeit von poly-**153** und poly-**155** besonders deutlich. Interpretiert man zudem die Isopropylgruppe in poly-**153** und die Estergruppe in poly-**155** als den jeweils vierten Substituenten am stereogenen α -Zentrum, ergibt sich die Erwartung einer von dort ausgehenden Induktion, welche zur Ausbildung entgegengesetzt konfigurierter Helices führt: P-Helix für poly-**153** (beobachtet) und M-Helix für das Serin-Polymer poly-**155**.

Bei der Synthese des entsprechenden L-Serin-Monomers **155** wurde analog zur Herstellung des L-Valinol-Monomers **153** vorgegangen. Dabei wurde wie zuvor auch auf die Schützung der Hydroxygruppe verzichtet. Stattdessen wurde der bereits hergestellte L-Serinmethylester **120** mit dem HOSu-Aktivester **105** umgesetzt (Schema 4.58).



Schema 4.58: Synthese des L-Serin-Monomers **155** aus den zuvor hergestellten Methylester **120** und HOSu-Aktivester **105**.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte L-Serin-Monomer **155** elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 59% erhalten werden. Im Anschluss wurde das Isonitril **155** mittels $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ **40** in einem Monomer/Katalysator-Verhältnis von 100:1 polymerisiert (Schema 4.59).



Schema 4.59: Polymerisation des L-Serin-Monomers **155** zu poly-**155**.

Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigte, dass das Monomer **155** nach drei Tagen Reaktionszeit nahezu vollständig umgesetzt worden war. Da zu diesem Zeitpunkt das Polymer jedoch in Form eines feinen Niederschlags ausgefallen war, wurde die Polymerisation durch Zugabe von wenig Methanol abgebrochen. Zur Aufarbeitung wurde die Suspension abfiltriert, wodurch das gewünschte L-Serin-Polymer poly-**155** als ockerfarbener Feststoff mit einer Ausbeute von 92% isoliert werden konnte.

Wie erwartet konnte bei Polymer poly-**155** aufgrund der polaren Serin-Seitenkette eine DMSO-Löslichkeit festgestellt werden, welche sich im Vergleich zu L-Valinol-Polymer poly-**153** aber deutlich verschlechtert hatte und als mäßig eingestuft wurde. Aus diesem Grund konnte auch die Charakterisierung mittels GPC weder in THF noch in DMSO erfolgen. Die CD-spektroskopische Analyse war allerdings möglich, da das Polymer zur thermischen Behandlung in 130°C heißem DMSO gelöst werden konnte. Die entsprechenden CD-Spektren sind in Abbildung 4.30 dargestellt.

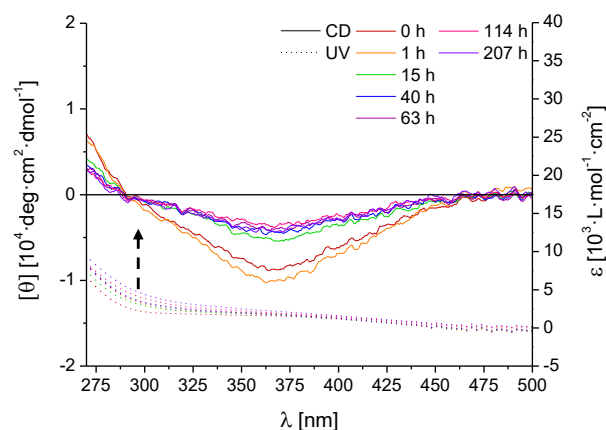
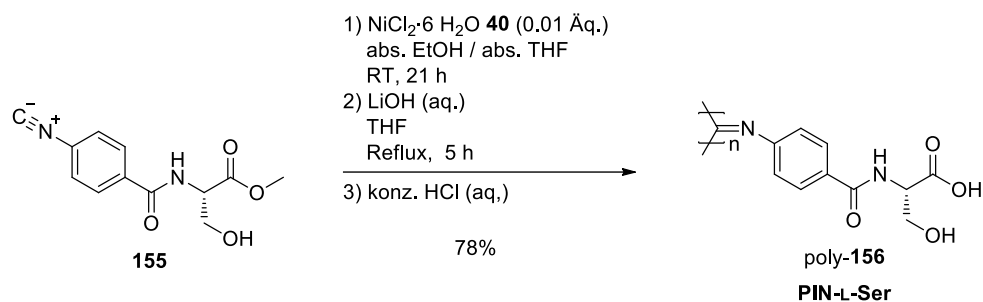


Abbildung 4.30: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-155, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Im Gegensatz zu den meisten Polyisocyaniden bewirkte das *Annealing* beim L-Serin-basierten Polymer einen Einbruch des COTTON-Effekts von $[\theta] \approx -10.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ auf eine Elliptizität von $[\theta] \approx -4.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$, was entweder auf einen thermisch induzierten Abbau des Polymer oder auf eine TCC mit irregulärer Helix hindeutete. Bei der weiteren Untersuchung mittels NMR-Spektroskopie wurde das thermisch unbehandelte Polymer poly-155 in der KCC mit einem COTTON-Effekt von $[\theta] \approx -10.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ verwendet, um die Wahrscheinlichkeit auf flüssigkristallines Verhalten von poly-155 durch eine stabilere Polymerhelix zu erhöhen. Zur Überprüfung der flüssigkristallinen Eigenschaft konnte mit viel Zeitaufwand eine 22%ige Polymerlösung aus poly-155 und DMSO- d_6 hergestellt werden, von der anschließend ein ^2H -NMR-Spektrum aufgenommen wurde. Leider konnte auch hier keine Quadrupolaufspaltung des DMSO-Signals beobachtet werden.

Da alle in dieser Arbeit hergestellten Säure-funktionalisierten Polyisocyanide, bei denen die Probenpräparation aufgrund einer ausreichenden DMSO-Löslichkeit möglich war, flüssigkristallines Verhalten zeigten, sollte ein letzter Versuch mit dem L-Serin-basierten Polymer poly-155 unternommen werden, um die gewünschte Eigenschaft dadurch generieren zu können. Hierzu sollte das entschützte L-Serin-Polymer poly-156 synthetisiert und mittels ^2H -NMR-Spektroskopie analysiert werden (Schema 4.60). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Polyisocyanid poly-156 in Analogie zu den anderen Säure-basierten Polymeren aus der Polymerisation von Monomer 155 und der *in situ* stattfindenden Verseifung hergestellt (Schema 4.60).



Schema 4.60: Polymerisation von L-Serin-Monomer **155** und anschließende Verseifung zu poly-**156**.

Die zuvor gemachten Beobachtungen zur Polymerisation des Isonitrils **155** konnten reproduziert werden. Das geschützte Polymer fiel während der Polymerisation aus. Nichtsdestotrotz wurde die Suspension mit wässriger LiOH-Lösung versetzt, wodurch das entschützte Polymer im Anschluss in die wässrige Phase überging. Nach einer Dialyse konnte das Säure-funktionalisierte L-Serin-Polymer poly-**156** mit einer Ausbeute von 78% isoliert werden.

Zwar wies dieses Polymer eine etwas bessere Löslichkeit in DMSO auf als das geschützte Polymer poly-**155**, jedoch reichte es weiterhin nicht für eine GPC-Analyse mittels DMSO-kompatibler Säule aus.

Die chiroptische Analyse mittel CD-Spektroskopie ergab, dass das Säure-funktionalisierte Polymer zunächst einen sehr schwach negativen COTTON-Effekt ($[\theta] \approx -6.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ aufwies (Abbildung 4.31). Im Gegensatz zum geschützten Polymer poly-**155** führte das *Annealing* dazu, dass die Konformation des Polymers poly-**156** einbrach. In diesem Fall verschwand der COTTON-Effekt sogar nahezu vollständig.

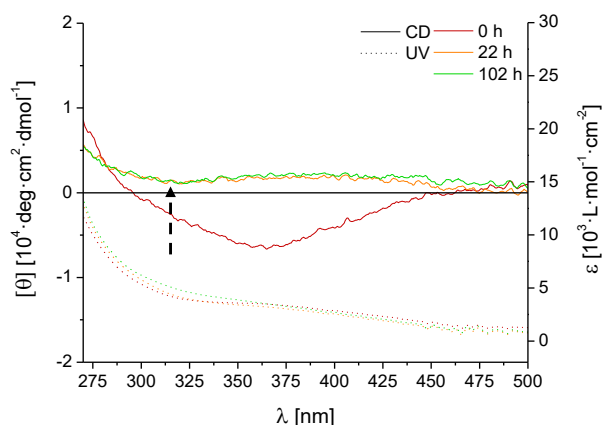
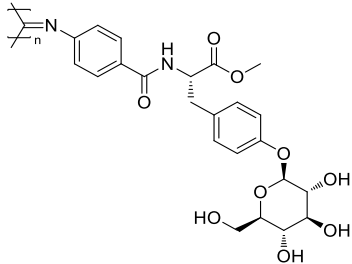
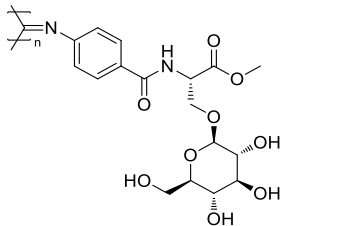
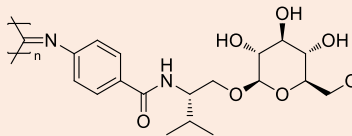
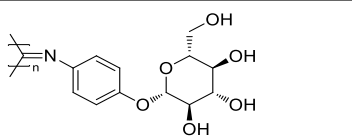
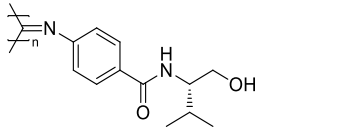
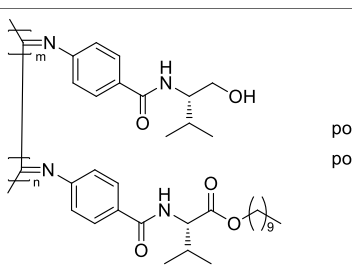
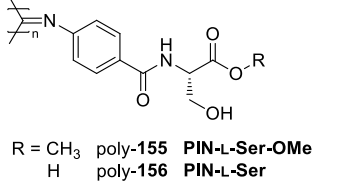


Abbildung 4.31: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-**156**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

Obwohl das Polymer poly-**156** zunächst eine eher moderate DMSO-Löslichkeit aufzuweisen schien, konnte hierbei mit viel Zeitaufwand eine hochkonzentrierte 30%ige NMR-Probe aus nicht *annealtem* Polymer und DMSO-d₆ präpariert werden. Das Ergebnis der ²H-NMR-spektroskopischen Analyse lieferte die Erkenntnis, dass es sich hierbei um keine LLC-Phase, sondern um eine isotrope Polymerlösung handelte.

Das Fazit für die in diesem Kapitel beschriebenen Polymere ergab, dass im Vergleich zu den Säure-funktionalisierten Polymeren die Verwendung von einer oder mehreren Hydroxygruppen in der Polymerseitenkette eine deutliche Steigerung in der DMSO-Löslichkeit der Polymere bewirkte. Während eine Vielzahl solcher Polyisonitrile erfolgreich hergestellt und charakterisiert werden konnten, erfüllte nur PIN-L-Val-β-D-Glc poly-**143** alle erwünschten Anforderungen. Um einen Überblick über alle Hydroxy-funktionalisierten Polymere gewinnen zu können, wurden diese bezüglich ihrer Eigenschaften in der folgenden Tabelle gegenübergestellt.

Tabelle 4.2: Zusammenstellung aller bisher hergestellten Hydroxy-funktionalisierten Polyarylnitrile und einige ihrer Eigenschaften.

Polymer	$[\theta_{\max}]^{[a]}$ [deg·cm ² /dmol]	DMSO-Löslichkeit		LLC
		vorhanden	ausreichend ^[b]	
 <p>poly-141 PIN-L-Tyr-β-D-Glc</p>	-27.000	✓	✓	✓
 <p>poly-142 PIN-L-Ser-β-D-Glc</p>	~ 0 ^[c]	✓	-	-
 <p>poly-143 PIN-L-Val-β-D-Glc</p>	+53.000	✓	✓	✓
 <p>poly-152 PIN-β-D-Glc</p>	+15.000	✓	✓	✗
 <p>poly-153_{100/500} PIN-L-ValOH</p>	100-mer: +45.000 500-mer: +27.000	✓ ✓	✓ ✓	✗ ✗
 <p>poly-153₆₀-co-49₄₀ poly-153₈₀-co-49₂₀</p>	60/40: +7.000 ^[d] 80/20: +46.000	✗ ✓	- ✓	- ✗
 <p>R = CH₃ poly-155 PIN-L-Ser-OMe H poly-156 PIN-L-Ser</p>	poly-155: -10.000 ^[c] poly-156: -6.000 ^[c]	✓ ✓	✓ ✓	✗ ✗

^[a]Die Werte stammen von *annealten* Polymeren, gelöst in DMSO.

^[b]Für die Präparation einer mind. 15%igen Polymerprobe in DMSO-d₆ zur Untersuchung der LLC-Eigenschaften.

^[c]Der Wert stammt von nicht *annealtem* Polymer, gelöst in DMSO.

^[d]Der Wert stammt von nicht *annealtem* Polymer, gelöst in Chloroform.

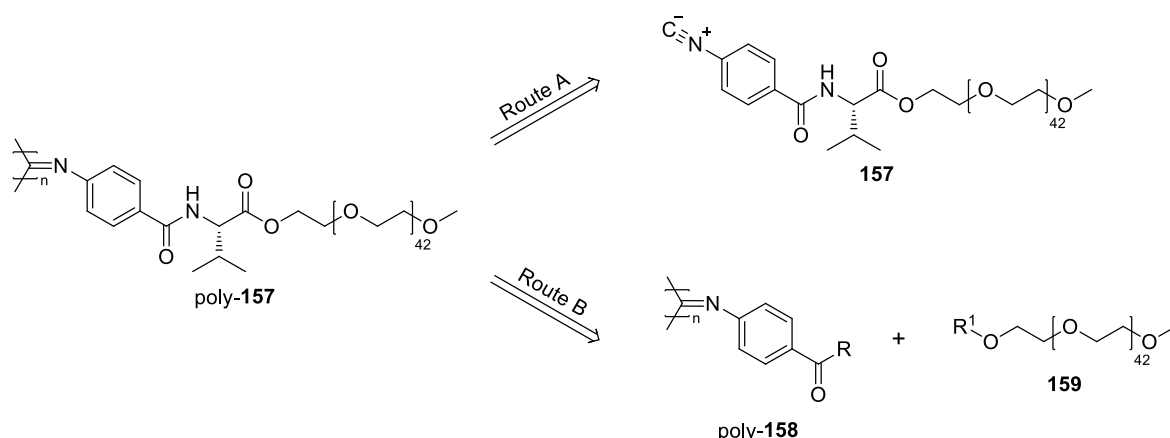
4.1.2.3 Polyarylonitrile mit aprotischen Seitenketten

Bisher wurde die Erkenntnis gewonnen, dass nur drei der hergestellten Säure- und Hydroxy-funktionalisierten Polyisocyanide (poly-**85**, poly-**90** und poly-**143**) flüssigkristallines Verhalten in DMSO zeigten. Allerdings wiesen diese Systeme den Schwachpunkt auf, sich zwar gut aber nur langsam in DMSO zu lösen und eine hohe kritische Konzentration aufzuweisen. Außerdem gestaltete sich die Anwendung der Polymere als Alignment-Medien aufgrund der stark polaren, protischen Polymerseitenketten als schwierig, was in Kapitel 4.2 genauer beschrieben werden soll.

Aus diesem Grund bestand weiterhin Optimierungsbedarf, welcher durch die Anwendung polar aprotischer Seitenketten angegangen werden sollte.

4.1.2.3.1 PIN-L-Val-PEG₄₃ (poly-**157**) und PIN-L-Val-TEG (poly-**168**)

Geht es um sehr polare und vor allem wasserlösliche Polymere, stellt Polyethylenglycol, kurz PEG, den wohl bekanntesten Vertreter dar. In zahlreichen Publikationen ist PEG das Polymer der Wahl, um den üblichen apolaren Polymeren einen hydrophilen Charakter zu verleihen. Hieraus ergab sich das Ziel, helikal-chirale Polyisocyanide herzustellen, deren Seitenketten PEGyliert wurden. Da sich die Aminosäure L-Valin als hervorragender Induktor für den helikalen Drehsinn etabliert hatte, wurde die Synthese des PEG-enthaltenden Polymers poly-**157** angestrebt (Schema 4.61).

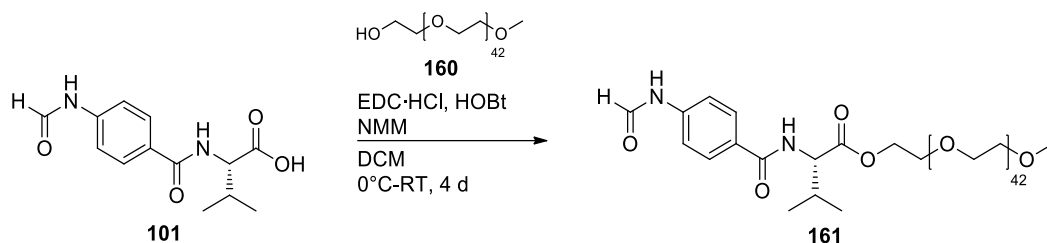


Schema 4.61: Zwei Routen zur Herstellung von poly-**157**.

Zur Herstellung des PEGylierten L-Valin-basierten Polyisocyanids poly-**157** wurden zwei Routen ausgewählt. Bei Route A wird das Polymer auf das entsprechende Monomer **157** zurückgeführt. Eine Alternative hierzu bietet Route B, bei der zunächst ein sogenanntes Precursor-Polymer

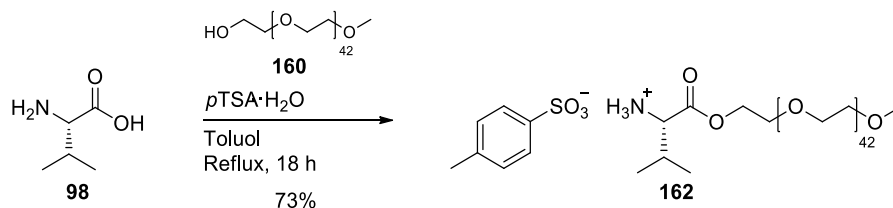
poly-**158** synthetisiert und anschließend mit einem PEG-Derivat **159** polymeranalog umgesetzt wird. Die Aminosäure kann sich entweder im Rest R oder R¹ befinden.

Als erstes sollte Route A getestet werden. Dazu wurde vom bereits hergestellten L-Valin-enthaltenden Formamid **101** ausgegangen. Dieses sollte mit MeO-PEG₄₃ **160** (M_w ≈ 1900 g/mol) in einer EDC-vermittelten Kupplung umgesetzt werden (Schema 4.62).



Schema 4.62: Versuch zur EDC·HCl- und HOBT-vermittelten Veresterung von Formamid **101** mit MeO-PEG₄₃ **160** zu Ester **161**.

Zu diesem Zeitpunkt war zwar nicht bekannt, dass die Kupplung via EDC zu einer (Teil-) Racemisierung bei der L-Valin-Einheit führte (Vgl. Schema 4.20 ff.), jedoch konnte getestet werden, ob die Verknüpfung prinzipiell möglich war. Obwohl nach einer Reaktionszeit von vier Tagen noch unumgesetztes Formamid **101** mittels DC nachgewiesen werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Da das PEG **160** im stöchiometrischen Verhältnis eingesetzt wurde, lag letztendlich ein Gemisch aus beiden Edukten sowie des Produkts vor, welches auch durch mehrmalige wässrige Aufarbeitung und Umkristallisation nicht getrennt werden konnte. Auch war es nicht möglich, den Umsatz mittels ¹H-NMR-Spektroskopie abzuschätzen. Somit konnte das vermeintlich gebildete Produkt **161** nicht isoliert werden. Dass die Umsetzungen mit PEG im Allgemeinen aufgrund der Aufarbeitung der sehr polaren Bestandteile des Rohprodukts sehr tückisch waren, zeigten einige Vorarbeiten des AK REGGELIN.^[254-257] Daher wurde nach einer alternativen Methode zur Veresterung gesucht. Die Wahl fiel auf die häufig effizient verlaufende FISCHER-Veresterung. Dabei wurde L-Valin **98** mit MeO-PEG **160** in einer *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierten Reaktion umgesetzt (Schema 4.63).

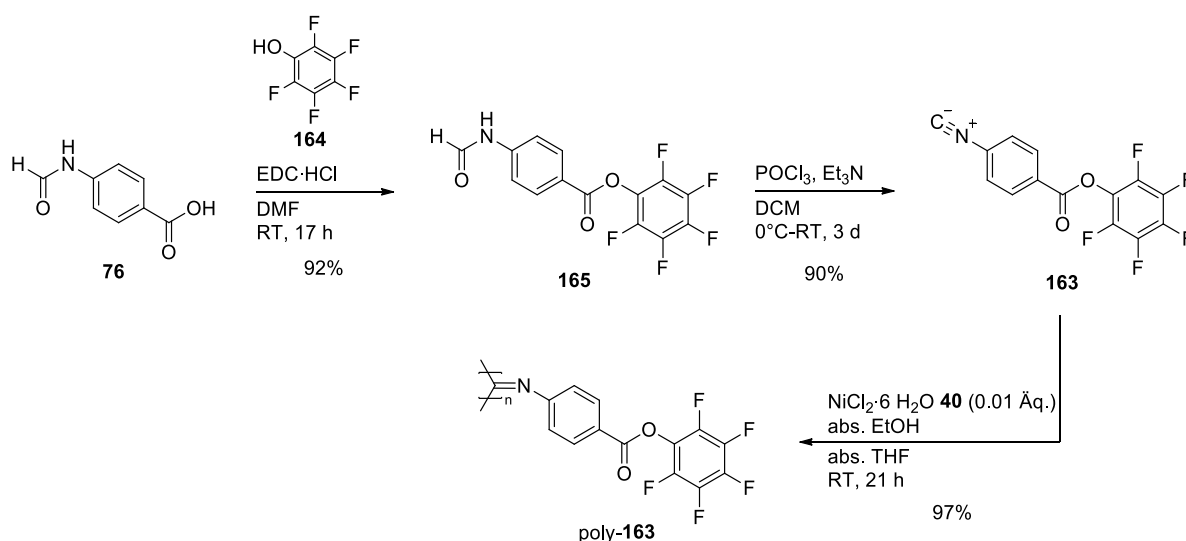


Schema 4.63: Synthese des PEGylierten L-Valin-Bausteins **162** über eine FISCHER-Veresterung.

Da die Veresterung an einem Wasserabscheider erfolgte und der Reaktionsfortschritt hierdurch einfach festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion nach Abscheidung der erwarteten Wassermenge abgebrochen. Das Rohprodukt wurde über eine Umkristallisation aus Ethylacetat aufgereinigt, wobei das gewünschte Tosylat-Salz **162** in Form eines farblosen Feststoffs mit einer Ausbeute von 73% isoliert werden konnte. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass der Erfolg der Veresterung an den Beobachtungen während der Reaktion und an dem ^1H -NMR-Spektrum des Produkts festgemacht wurde. Hierbei stimmten die Integrale der einzelnen Signale mit den erwarteten nahezu perfekt überein bzw. das erwartete Verhältnis der PEG-Protonen zu den Valin-Protonen lag vor. Eine andere Möglichkeit zur Charakterisierung des Esters **162** war nur schwer gegeben, da sich die Unterschiede des PEGs **160** und des Produkts **162** kaum bemerkbar machten.

Anhand von unterschiedlichen Testreaktionen zu Monomer **157** konnte festgestellt werden, dass die Aufarbeitung und die Charakterisierung der PEGylierten Produkte aus „niedermolekularen“ Reaktionen äußerst erschwert bzw. kaum möglich war. Aus diesem Grund wurde Route A verworfen und auf Route B weiterverfolgt, welche die polymeranaloge Umsetzung an einem Precursor-Polymer beinhaltet.

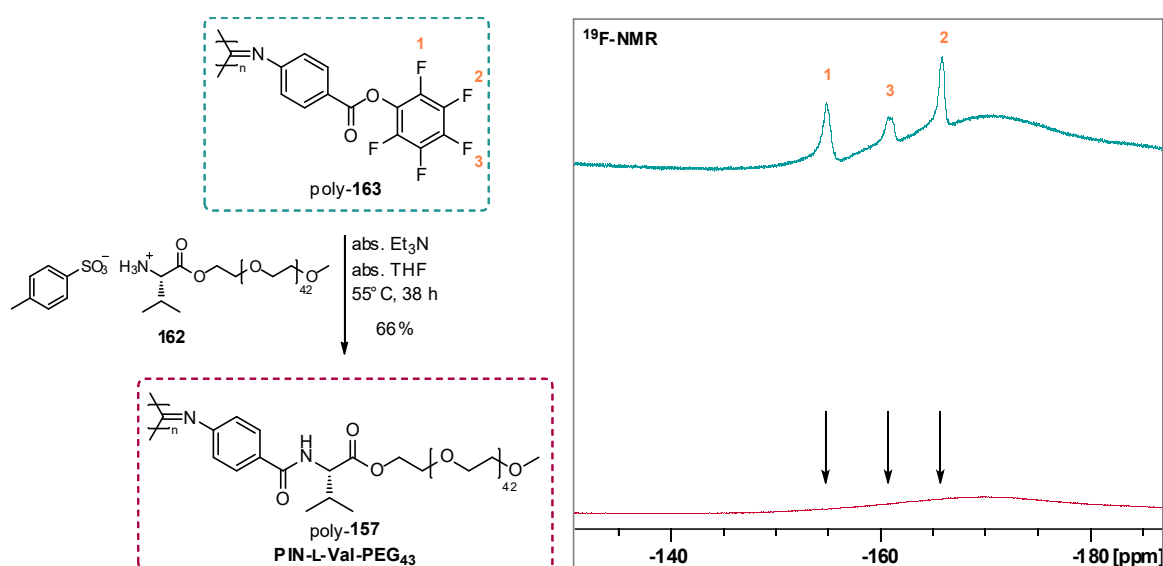
Als Precursor-Polymer wurde das literaturbekannte PFP-Polymer poly-**163** gewählt, welches in der Seitenkette Pentafluorphenylester-Einheiten enthält.^[258] Neben den HOSu-Derivaten zählt der PFP-Ester ebenfalls zu den Aktivestern, welche die Kupplungen mit Nukleophilen erleichtern.^[258-260] Zusätzlich ergab sich der Vorteil, dass die ^{19}F -NMR-Spektroskopie als Analytikmethode hinzugezogen werden konnte, mit deren Hilfe die Umsetzung des Aktivesters verfolgt werden sollte. Zur Herstellung des literaturbekannten PFP-Polymers poly-**163** wurde zunächst das Monomer **163** synthetisiert (Schema 4.64).^[258]



Schema 4.64: Zweistufige Synthese des PFP-Monomers **163** aus dem bereits hergestellten Formamid **76** und Pentafluorphenol **163** sowie die Ni-katalysierte Polymerisation zu poly-**163**.^[258]

Ausgehend von 4-Formamidobenzoessäure **76** wurde diese im ersten Schritt, EDC-vermittelt, mit Pentafluorphenol **164** verestert, wobei das Formamid **165** in hoher Reinheit erhalten wurde. Im Anschluss wurde das Formamid **165** mittels POCl_3 dehydratisiert. Nach säulenchromato-graphischer Aufreinigung konnte das gewünschte PFP-Monomer **163** über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 83% in hoher Reinheit erhalten werden. Im letzten Schritt wurde das PFP-Monomer **163** in einer Ni-katalysierten Polymerisation in einem Monomer/Katalysator-Verhältnis von 100:1 umgesetzt. Nach Fällung in Methanol konnte das literaturbekannte PFP-Polymer mit einer Ausbeute von 97% isoliert werden.^[258]

Nun erfolgte die polymeranaloge Verknüpfung von poly-**163** mit dem zuvor hergestellten, PEGylierten Tosylat-Salz **162**. Zur Vermeidung einer Hydrolyse des außerordentlich elektrophilen PFP-Polymers fand die Umsetzung unter inerten Bedingungen mit absolutierten Lösungsmitteln statt (Schema 4.65).

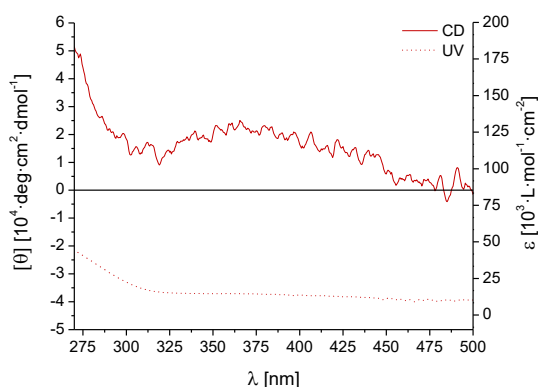


Schema 4.65: Polymeranaloge Umsetzung des aktivierten PFP-Polymers poly-**163** zum gewünschten PEGylierten Valin-enthaltenden Polyisocyanid poly-**157** (links) sowie Darstellung der dazugehörigen ¹⁹F-NMR-Spektren (rechts).

Zur Aufarbeitung der erhaltenen homogenen Lösung wurden zunächst Fällungstests durchgeführt. Diese ergaben, dass das Polymer weder in Methanol noch in Wasser gefällt werden konnte. Dies deutete zum einen auf die gewünschte wasserlösliche Eigenschaft des hergestellten Polymers und zum anderen auf den nahezu vollständigen Umsatz des PFP-Polymers poly-**163** hin. Da von einer geringen Menge an unumgesetztem PEG-Baustein **162** in der Polymerlösung ausgegangen wurde und die Entfernung über eine Fällung in polaren Lösungsmitteln nicht möglich war, wurde das Polymer im wässrigen Medium dialysiert. Aufgrund der Trenngrenze von $M=3.500$ g/mol konnte mithilfe der Dialyse gewährleistet

werden, dass niedermolekulare Verbindungen, unumgesetztes L-Valin-PEG **162** sowie Oligomere aus der Polymerlösung herausgewaschen wurden und nur das gewünschte hochmolekulare Polymer poly-**157** zurückblieb. Somit konnte das Polymer poly-**157** in Form eines gelben Feststoffs mit einer Ausbeute von 66% isoliert werden.

Um die vorige Vermutung zu überprüfen, dass das PFP-Polymer poly-**163** vollständig umgesetzt wurde, wurde ein ^{19}F -NMR-Spektrum des Polymers aufgenommen und dieses mit dem des Edukts poly-**163** verglichen (Schema 4.65, rechts). Die deutlich sichtbaren Fluorsignale des PFP-Polymers poly-**163** waren im Produktspektrum von poly-**157** eindeutig nicht vorhanden, was für die erfolgreich abgelaufene Reaktion am PFP-Polymer poly-**163** sprach. Dass hierbei tatsächlich die Kupplung mit PEG-Baustein **162** und keine Hydrolyse stattgefunden hatte, die eigentlich unter den inerten Reaktionsbedingungen vermieden werden sollte, konnte mittels ^1H -NMR-, CD-Spektroskopie und Drehwertmessungen bestätigt werden. Anhand des ^1H -Spektrums konnte ein sehr intensives Signal bei 3.5 ppm beobachtet werden, welches von den Protonen des PEGs stammte. Aufgrund der Dialyse wurde davon ausgegangen, dass es sich hierbei um PEG handelte, welches am Polyisonitril gebunden war, und nicht um das Edukt **162**. Die chiroptischen Eigenschaften deuteten ebenfalls auf die erfolgreiche Umsetzung zu poly-**157** hin (Abbildung 4.32).



ORD (c = 1.0 mg/mL, DMSO):

$$[\alpha]_{20}^{589} = -33.11; [\alpha]_{20}^{578} = -36.04; [\alpha]_{20}^{546} = -40.42$$

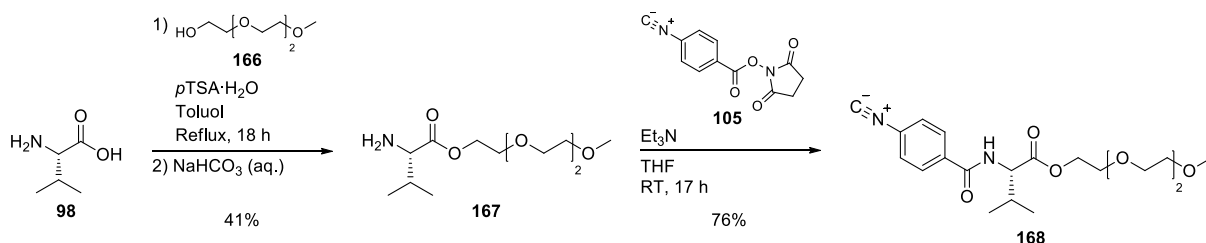
Abbildung 4.32: Darstellung der CD- und UV/Vis-Spektren (links) sowie Drehwerte (rechts) von poly-**157**. Die CD- sowie Drehwertmessung wurden bei 20°C in DMSO durchgeführt.

Zwar wurden für poly-**157** recht kleine Drehwerte bestimmt, allerdings indizierten diese auf die Anwesenheit der Valin-Einheit im Polymer sowie einer möglichen helikalen Konformation mit bevorzugtem Drehsinn. Anhand des CD-Spektrums konnte der charakteristische Kurvenverlauf für chirale Polyisonitrile mit einem COTTON-Effekt bei etwa 360 nm erahnt werden. Es konnte ein COTTON-Effekt von $[\theta] \approx +20.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ beobachtet werden, welcher sich auch nach einem zweitägigen *Annealing* des Polymers bei 130°C in DMSO nicht veränderte.

Auch wenn die erhaltenen Ergebnisse vermuten ließen, dass das PEGylierte Polymer poly-**157** erfolgreich hergestellt wurde, war es unmöglich, dies eindeutig zu bestätigen. Abschließend wurde das Polymer dennoch auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften untersucht. Da das Polymer eine außerordentlich gute Löslichkeit in DMSO aufwies, gelang die Anfertigung einer 30%igen Probe innerhalb kürzester Zeit. Allerdings konnte mithilfe der ^2H -NMR-Spektroskopie keine LLC-Phase beobachtet werden.

Obwohl durch Einsatz des PEGs die DMSO-lösliche Eigenschaft von poly-**157** erheblich verbessert werden konnte, war die Route der polymeranalogen Umsetzung des hier gewählten PEGs **160** aufgrund der Praktikabilität und der mäßigen Charakterisierbarkeit nicht geeignet.

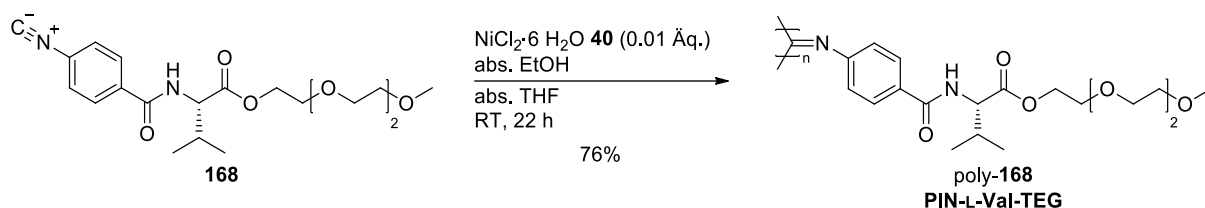
Aus diesen Gründen wurde angestrebt, ein PEG-Derivat mit kurzen Ketten zu verwenden und damit wieder Route A zu verfolgen. Damit wurde beabsichtigt, die Aufreinigung auf niedermolekularer Ebene beispielsweise mittels Säulenchromatographie durchführen zu können und gleichzeitig die DMSO-lösliche Eigenschaft beim resultierenden Polymer beizubehalten. Als PEG-Derivat wurde das kurzkettridge Methyltriglycol **166** gewählt, welches die zuvor gestellten Ansprüche erfüllen sollte. Zur Herstellung des entsprechenden Monomers **168** wurde zunächst L-Valin **98** mit MeO-TEG **166** unter FISCHER-Bedingungen umgesetzt (Schema 4.66).



Schema 4.66: Zweistufige Synthese des TEG-Monomers **168** ausgehend von L-Valin **98**, MeO-TEG **166** und dem bereits hergestellten Aktivester **105**.

Da das Rohprodukt der FISCHER-Veresterung nicht umkristallisiert werden konnte, musste eine basische Aufarbeitung erfolgen, welche aufgrund der hydrophilen Eigenschaft des Amins **167** mit einem Ausbeuteverlust einherging. Dennoch konnte das gewünschte TEG-basierte Amin **167** in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 41% isoliert werden. Im Anschluss wurde das Amin in bekannter Manier mit dem Aktivester **105** umgesetzt. In diesem Fall war eine säulenchromatographische Aufreinigung möglich, sodass das gewünschte TEG-Monomer **168** in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden konnte.

Im letzten Schritt wurde das Isonitril **168** mittels NiCl_2 -Hexahydrat **40** in einem Monomer/Katalysator-Verhältnis von 100:1 polymerisiert (Schema 4.67).



Schema 4.67: Polymerisation des L-Val-TEG-Monomers **168** zu poly-**168**.

Mittels DC konnte ein vollständiger Umsatz von Monomer **168** festgestellt werden. Zur Isolierung des hergestellten Polymers poly-**168** wurden zunächst Fällungstests durchgeführt. Diese ergaben, dass die Fällung nur in Wasser möglich war. Daher wurde die Polymerlösung in ein Gemisch aus Wasser und Methanol (10:1) gegeben, wobei das Polymer ausfiel und auf der Wasseroberfläche schwamm. Nach Filtration konnte es in Form eines ockerfarbenen Feststoffs mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden.

Zwar waren sowohl das Monomer **168**, als auch Polymer poly-**168** synthetisch leicht zugänglich, jedoch scheiterte das Vorhaben an der Unlöslichkeit des Polymers in DMSO. Daraus wurde geschlossen, dass die Triethylglycol-Einheit in der Polymerseitenkette zu kurz war, um als Löslichkeitsvermittler fungieren zu können. Da sowohl lang- als auch kurzkettige PEG-Einheiten nicht zum gewünschten Ziel eines DMSO-löslichen und zugleich flüssigkristallinen Polyisonitrils führten, wurde diese Route nicht weiterverfolgt und nach einer anderen löslichkeitsvermittelnden Gruppe gesucht.

4.1.2.3.2 PIN-L-Val-TFE (poly-**173**)

Im Rahmen ihrer Dissertation im AK REGGELIN stellte SARAH OTTO in einem gänzlich anderen Zusammenhang das (*R*)- α -Methylbenzylamin-basierte Polyisonitril poly-**169** her, welches Trifluoracetat-Einheiten als Schutzgruppen trug (Abbildung 4.33).^[209] Das Besondere an diesem Polymer war die außerordentlich gute Löslichkeit in DMSO, weshalb dieses zur Anwendung als Alignment-Medium infrage kam. Die CD-spektroskopische Analyse zu poly-**169** zeigte, dass das Polymer eine Helix mit einem relativ schwach ausgeprägten COTTON-Effekt ($[\theta] \approx -7.400 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$) in DMSO aufwies. Dennoch wurde das Polymer auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften untersucht. Mithilfe einer 25%igen Probe aus poly-**169** in reinem DMSO-d_6 konnte allerdings keine LLC-Phase beobachtet werden.

Die Vermutung lag nahe, dass unter anderem die fehlende Amidgruppe am Aromaten für die instabile Polymerhelix und für die fehlende LLC-Eigenschaft von poly-**169** verantwortlich war. Daher sollte unter Berücksichtigung der löslichkeitsvermittelnden Trifluoracetylgruppe das L-Valinol-basierte Polymer poly-**170** in Anlehnung an poly-**169** hergestellt werden.

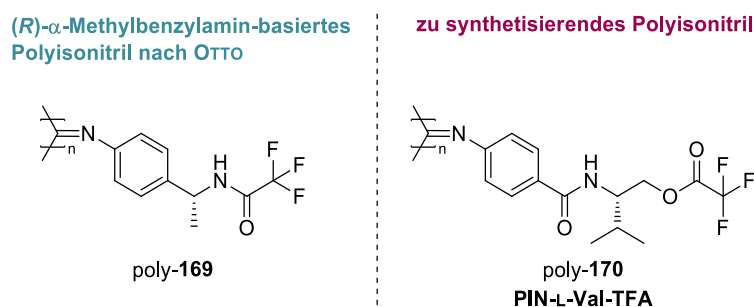
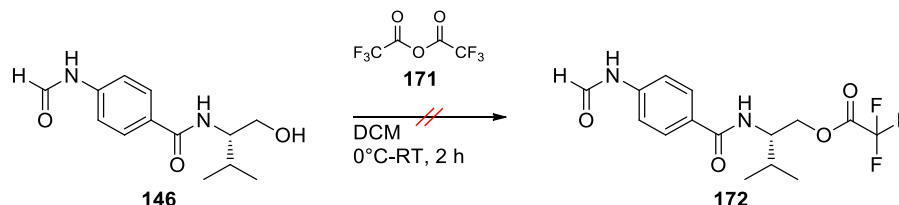


Abbildung 4.33: Darstellung des zu synthetisierenden Trifluoracetyl-funktionalisierten Polymers poly-**170** in Anlehnung an das im AK REGGELIN entwickelte Polyisonitril poly-**169** von OTTO.^[209]

Zur Herstellung des entsprechenden Monomers **170** wurde vom bereits hergestellten L-Valinol-basierten Formamidbausteins **146** ausgegangen, mit dessen Hilfe eine schnelle synthetische Zugänglichkeit des Isonitrils erreicht werden sollte. Zunächst wurde die Veresterung angestrebt, bei der das Formamid **146** mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) **171** versetzt wurde (Schema 4.68).



Schema 4.68: Versuch zur Herstellung des Esters **172** aus dem bereits hergestellten Formamid **146** und Trifluoressigsäureanhydrid **171**.

Nach etwa 2 Stunden Reaktionszeit war das Formamid **146** vollständig umgesetzt. Allerdings konnte mithilfe der dünnschichtchromatographischen Analyse festgestellt werden, dass eine Vielzahl an (Neben-) Produkten gebildet wurde, was mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigt werden konnte. Obwohl das Anhydrid **171** stöchiometrisch eingesetzt wurde, schienen in diesem Fall einige Konkurrenzreaktionen abzulaufen. Es wurde vermutet, dass neben der Hydroxygruppe beide Amidgruppen des Edukts **146** in Reaktion traten.

Unabhängig davon, auf welcher Stufe das L-Valinol mit TFAA **171** versetzt wird, mussten zur Vermeidung der Nebenreaktionen Schutzgruppen für die Amidgruppen, zumindest für die der Aminosäure, eingeführt werden. Da die Schützung und Entschützung mit viel (Zeit-) Aufwand verbunden und auch nicht elegant war, wurde eine neue Monomerstruktur entwickelt, die dem

gewünschten Isonitril ähnelte. Es resultierte das Isonitril **173**, bei dem die Estergruppe invertiert wurde (Abbildung 4.34).

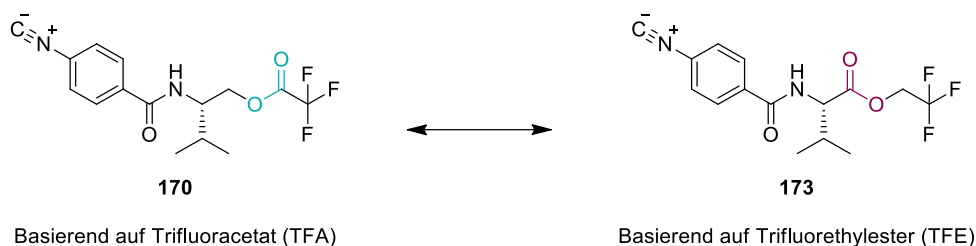
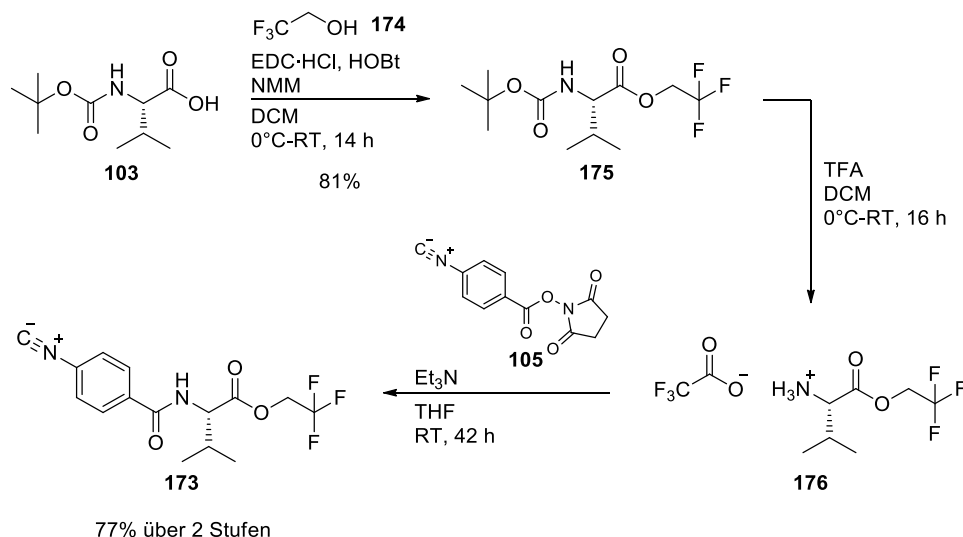


Abbildung 4.34: Darstellung des zu synthetisierenden Trifluorethylester-funktionalisierten Monomers **170** als Alternative zum Trifluoracetat-basierten Isonitril **173**.

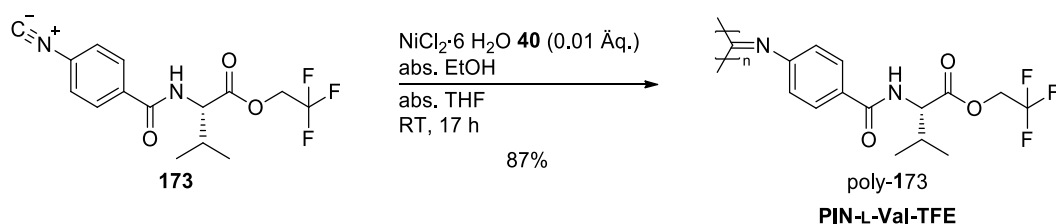
Die gewählte Route zur Synthese von Monomer **173** ist in Schema 4.69 dargestellt.



Schema 4.69: Synthese des Isonitrils **173** ausgehend von Boc-L-Valin **103**, Trifluorethanol **174** und dem bereits hergestellten Aktivester **105**.

Ausgehend von Boc-L-Valin **103** wurde dieses zunächst in einer EDC-vermittelten Kupplung mit Trifluorethanol **174** verestert. Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte der gewünschte Ester **175** mit einer Ausbeute von 81% synthetisiert werden. Anschließend wurde die Boc-Schutzgruppe mit TFA entfernt und direkt mit dem aktivierten Isonitril **105** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Monomer **173** in hoher Reinheit mit einer Ausbeute von 77% über zwei Stufen erhalten werden.

Zur Herstellung des entsprechenden Polymers wurde das Trifluorethyl-funktionalisierte Isonitril **173** in einer Ni-katalysierten Polymerisation in einem Monomer/Katalysator-Verhältnis von 100:1 umgesetzt (Schema 4.70).



Schema 4.70: Polymerisation des Trifluorethyl-funktionalisierten Isonitrils **173** zu **poly-173**.

Das gewünschte Polymer **poly-173** konnte über eine Fällung in Methanol isoliert werden, was allerdings auf dessen apolaren Charakter deutete. Mithilfe von Löslichkeitstests konnte letztendlich bestätigt werden, dass **poly-173** nicht DMSO-löslich war. Auch wenn die zuvor angestrebte Synthese des Monomers **170** mit der Trifluoracetat-Einheit nicht erfolgen konnte, wurde vermutet, dass es für die Polarität und somit für die DMSO-Löslichkeit von großer Bedeutung war, ob das Monomer als Trifluoracetat oder als Trifluorethylester vorlag. Da die löslichkeitsvermittelnde Eigenschaft bei **poly-173** ausblieb, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

4.1.2.3.3 PIN-(+)-Camph-SA (**poly-178**) und PIN-(+)-Camph-SE (**poly-183**)

Auf der Suche nach DMSO-löslichen Polymeren und deren löslichkeitsvermittelnden Gruppen wurde unter anderem eine Publikation von DENG et al. gefunden, die Polyacetylene basierend auf Propargylsulfamiden behandelt.^[261] Hierbei wurde das Camphersulfonamid-basierte Polyacetylen **poly-177** vorgestellt, welches nicht nur in DMSO löslich war, sondern auch eine stabile helikale Konformation in DMSO aufwies (Abbildung 4.35).

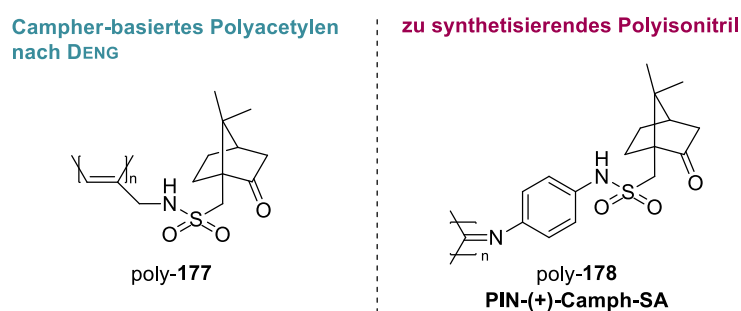
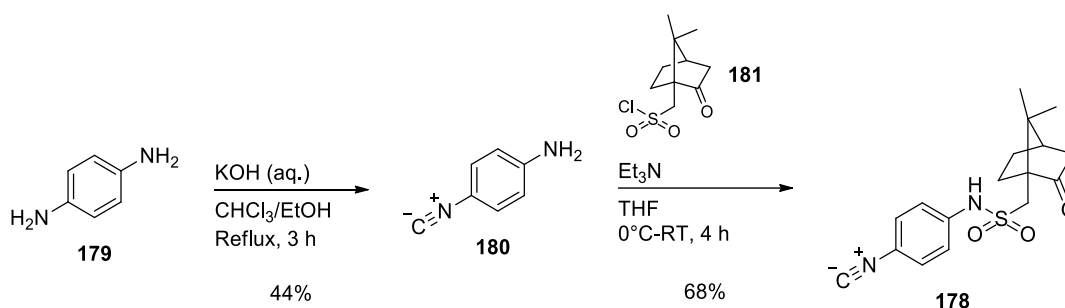


Abbildung 4.35: Darstellung des zu synthetisierenden Camphersulfonamid-basierten Polyisonitrils **poly-178** (rechts) in Anlehnung an das von DENG entwickelte Polyisonitril **poly-177** (links).^[261]

Inspiziert von den vielversprechenden Eigenschaften wurde das Strukturmotiv des Camphersulfonamids auf die thermisch stabilere Polymerklasse der Polyisonitrile übertragen. Hieraus resultierte das (+)-Campher-basierte Polyisonitril **poly-178**, dessen Synthese angestrebt wurde. Dabei sollte die Sulfonamid-Einheit in der Polymerseitenkette für die

gewünschte DMSO-Löslichkeit sorgen, während die Campher-Einheit als chiraler Induktor für die helikale Gängigkeit dienen sollte.

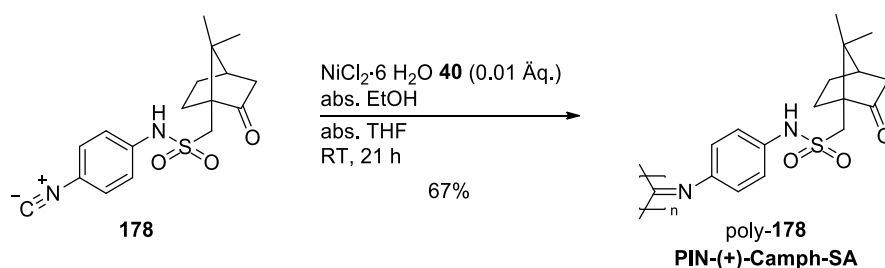
Bei der Synthese des entsprechenden Monomers **178** wurde vom kommerziell erhältlichen (+)-Camphersulfonylchlorid **181** ausgegangen, welches den Vorteil besaß, ohne weitere Aktivierung mit beliebigen Alkoholen und Aminen gekuppelt werden zu können. Als zu verknüpfender Baustein wurde das literaturbekannte 4-Isonitriloanilin **180** eingesetzt, welches aus *p*-Phenylendiamin **179** über eine Dehydrohalogenierungsreaktion mittels Chloroform und Kalilauge hergestellt wurde (Schema 4.71).^[262]



Schema 4.71: Zweistufige Synthese des Camphersulfonamid-basierten Monomers **178** ausgehend von *p*-Phenylendiamin **179** und (+)-Camphersulfonylchlorid **181** über die literaturbekannte Stufe 4-Isonitriloanilin **180**.^[262]

Dabei konnte die Zwischenstufe **180** nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 44% erhalten werden, womit die Literatursausbeute nahezu reproduziert werden konnte. Im nächsten Schritt erfolgte die Kupplung des hergestellten Anilinderivats **180** und des Sulfonylchlorids **181** unter basischen Bedingungen. Nach der Feststellung eines vollständigen Umsatzes mittels DC wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Dadurch konnte das gewünschte Isonitril **178** elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden.

Im Anschluss wurde das Monomer **178** in einer Ni(II)-katalysierten Polymerisation zu poly-**178** umgesetzt (Schema 4.72).



Schema 4.72: Polymerisation des (+)-Campher-SA-Monomers **178** zu poly-**178**.

Die Aufarbeitung von poly-**178** gestaltete sich zunächst schwierig, da eine Fällung weder in Methanol noch in Wasser möglich war. Jedoch konnte das Polymer über eine Fällung in einem Methanol/Wasser-Gemisch (3:1) isoliert werden.

Zunächst wurde überprüft, ob poly-**178** in DMSO löslich war. In der Tat zeigte das Polymer eine moderate DMSO-Löslichkeit. Aufgrund dessen erfolgte die chiroptische Analyse mittels CD-Spektroskopie in DMSO, während das Polymer bei 130°C *annealt* wurde (Abbildung 4.36).

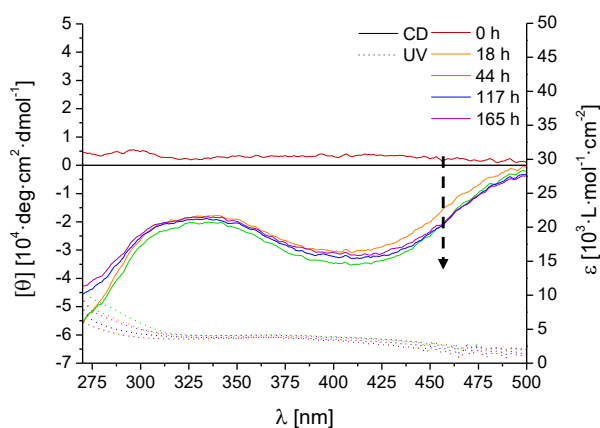


Abbildung 4.36: Überlagerte CD- und UV/Vis-Spektren von poly-**178**, welche während des *Annealing*-Vorgangs bei einer *Annealing*-Temperatur von 130°C in DMSO aufgenommen wurden. Die CD-Messungen wurden bei 20°C durchgeführt.

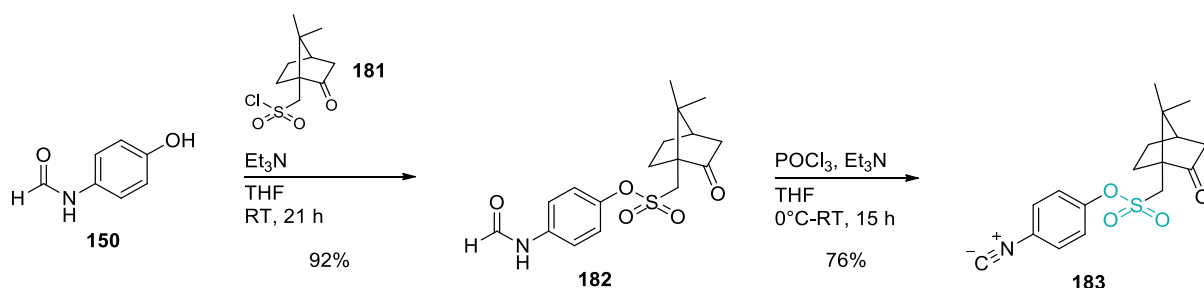
Anhand der CD-Spektren konnte festgestellt werden, dass das Polymer poly-**178**, welches zu Beginn des *Annealings* keinen bevorzugten Drehsinn aufwies, nach 18 Stunden eine Helixgängigkeit präferierte. Der dabei beobachtete COTTON-Effekt wurde jedoch bei einer Wellenlänge von $\lambda \approx 410$ nm detektiert, was mit der elektronischen Struktur des Anilin-derivatisierten Polyisonitril-Rückgrats begründet wurde. Durch das *Annealing* konnte für poly-**178** ein COTTON-Effekt mit einem Sättigungswert der molaren Elliptizität von $[\theta] \approx -30.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ erreicht werden, was auf eine stabile helikale Konformation deutete.

Um poly-**178** auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften mittels NMR-Spektroskopie untersuchen zu können, musste das Polymer zunächst im größeren Maßstab thermisch behandelt werden. Da das *Annealing* in DMSO durchgeführt wurde und die Entfernung des DMSOs durch Lyophilisation nicht rückstandslos gelingen konnte, wurde die DMSO-haltige Polymerlösung in Wasser gefällt. Nach Filtration wurde das Polymer an Luft getrocknet. Hierbei wurde das Polymer in Form eines schwarz-gräulichen Feststoffs isoliert, welcher sich allerdings nicht mehr in DMSO löste. Aufgrund der schwarzen Farbe wurde vermutet, dass hierbei eine unerwünschte Polymerisation zwischen den Anilin-Einheiten des Polymers eingetreten war,

dessen Aussehen mit dem des bekannten Farbstoffs Anilinschwarz (Polyanilin) verglichen werden konnte.

Zwar konnten beim Sulfonamid-enthaltenden Polyisonitril poly-**178** anfangs vielversprechende Eigenschaften gezeigt werden, jedoch scheiterte die weiterführende Charakterisierung des Polymers an der plötzlich aufgetretenen DMSO-Unlöslichkeit, welche vermutlich durch die Oxidationsempfindlichkeit der Anilin-Struktur der Seitenketten verursacht wurde.

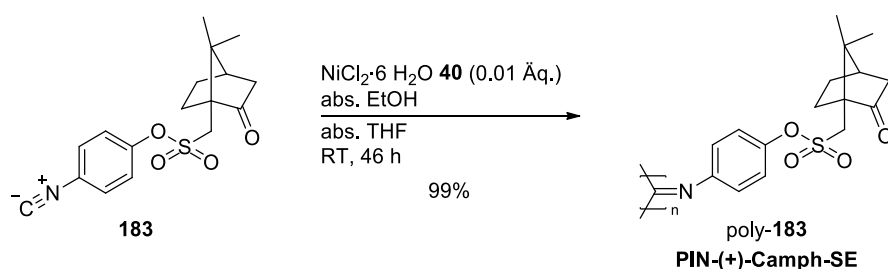
Um das Problem zu umgehen, wurde die Struktur des herzustellenden Monomers derart verändert, dass anstelle eines Sulfonamids der entsprechende Ester in das Monomer eingeführt wurde. Somit ergab sich das Sulfonsäureester-enthaltende Isonitril **183**, welches wie folgt synthetisiert wurde (Schema 4.73).



Schema 4.73: Zweistufige Synthese des Camphersulfonsäureester-basierten Monomers **183** ausgehend von (+)-Camphersulfonylchlorid **181** und vom bereits hergestellten 4-Formamidophenol **150**.

Neben kommerziell erhältlichem (+)-Camphersulfonylchlorid **181** wurde als Edukt das bereits vorhandene Phenolderivat **150** eingesetzt. Die Kupplung lieferte das gewünschte Sulfonat **182** elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 92%. Dieses wurde anschließend mittels POCl_3 dehydratisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das gewünschte Sulfonsäureester-enthaltende Monomer **183** ebenfalls elementaranalysenrein mit einer Ausbeute von 76% isoliert.

Im letzten Schritt erfolgte mithilfe des Nickel-Katalysators **40** die Polymerisation des Isonitrils **183** zu poly-**183** (Schema 4.74).



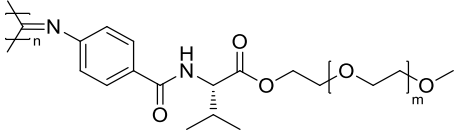
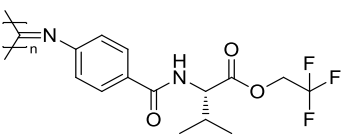
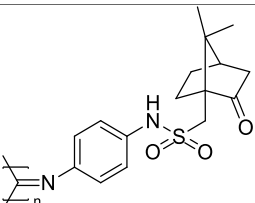
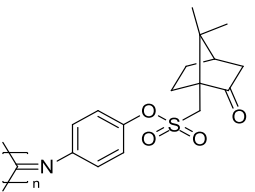
Schema 4.74: Polymerisation des (+)-Campher-SE-Monomers **183** zu poly-**183**.

Zur Aufarbeitung wurde die neongelbe Reaktionslösung in Methanol getropft, wobei das Polymer **poly-183** ausfiel. Mittels Filtration konnte es nahezu quantitativ in Form eines gelben Feststoffs isoliert werden. Dass sich das Polymer in Methanol fällen ließ, stellte ein Indiz für den apolaren Charakter des Polymers dar. Leider erwies sich das Polymer als DMSO-unlöslich.

In diesem Kapitel wurde die Synthese und Charakterisierung von Polyisonitrilen beschrieben, welche unterschiedliche aprotische Gruppen in der Seitenkette zur Löslichkeitsvermittlung trugen. Die Generierung der DMSO-Löslichkeit jedoch konnte kaum gelingen. Es wurde vermutet, dass im Gegensatz zu den hier behandelten aprotischen Polymeren die zuvor beschriebenen Polymere mit protischen Eigenschaften die Bildung von H-Brücken begünstigen, was einer DMSO-Löslichkeit dienlich ist.

In der folgenden Tabelle sind die in diesem Kapitel beschriebenen Polymere mit ihren Eigenschaften zusammengefasst.

Tabelle 4.3: Zusammenstellung aller bisher hergestellten aprotischen Polyarylonitrile und einige ihrer Eigenschaften.

Polymer	$[\theta_{\max}]^{[a]}$ [deg·cm ² /dmol]	DMSO-Löslichkeit		LLC
		vorhanden	ausreichend ^[b]	
 m = 42 poly-157 PIN-L-Val-PEG ₄₃ = 2 poly-168 PIN-L-Val-TEG	poly-157: +25.000 poly-168: 0 ^[c]	✓ ✗	✓ -	✗ -
 poly-173 PIN-L-Val-TFE	+2.000 ^[d]	✗	-	-
 poly-178 PIN-(+)-Camph-SA	-30.000	✓	✗	-
 poly-183 PIN-(+)-Camph-SE	-12.000 ^[c]	✗	-	-

^[a]Die Werte stammen von *annealten* Polymeren, gelöst in DMSO.

^[b]Für die Präparation einer mind. 15%igen Polymerprobe in DMSO-d₆ zur Untersuchung der LLC-Eigenschaften.

^[c]Der Wert stammt von nicht *annealtem* Polymer, gelöst in Chloroform.

^[d]Der Wert stammt von nicht *annealtem* Polymer, gelöst in THF.

An dieser Stelle endet der synthetische Teil dieser Arbeit. Es konnte eine Vielzahl an neuen Polyisocyanuraten hergestellt werden, von welchen einige DMSO-lösliches Verhalten zeigten und wenige sogar flüssigkristalline Phasen in reinem DMSO ausbilden. Letztere sollen im nächsten Kapitel in Bezug auf ihre Eigenschaften und Anwendbarkeit als LLC-Alignment-Medien beschrieben werden.

4.2 Einsatz der hergestellten Polyisocyanurate als DMSO-kompatible Alignment-Medien

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse zu den NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Polyisocyanurate vorgestellt und diskutiert werden, welche flüssigkristalline Eigenschaften zeigten. Aus der Vielzahl an hergestellten Polyisocyanuraten reduzierte sich die Wahl auf drei Polymere, die nicht nur eine ausreichende DMSO-Löslichkeit aufwiesen, sondern auch eine LLC-Phase in reinem DMSO bildeten: die Säure-funktionalisierten Polymere PIN-L-Asp poly-**90** und PIN-L-Ala poly-**85** sowie das Hydroxy-funktionalisierte Polymer PIN-L-Asp- β -D-Glc poly-**143** (Abbildung 4.37).

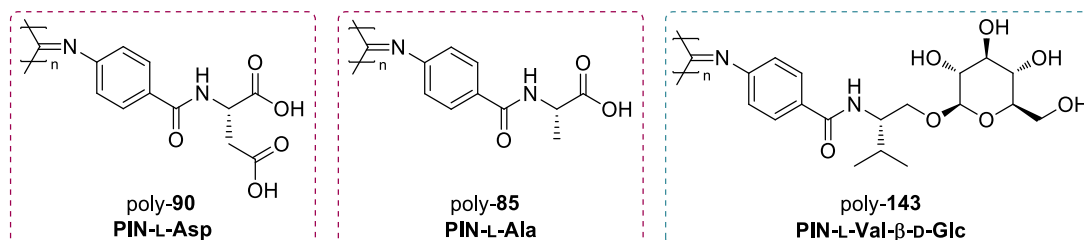


Abbildung 4.37: Einsatz der Polyisocyanurate PIN-L-Asp poly-**90**, PIN-L-Ala poly-**85** und PIN-L-Asp- β -D-Glc poly-**143** als DMSO-kompatible LLC-Alignment-Medien.

4.2.1 PIN-L-Asp (poly-90)

4.2.1.1 LLC-Verhalten

Wie bereits in Kapitel 4.1.2.1.2 erwähnt, wurde das über Fällung isolierte Polymer poly-**90** auf seine flüssigkristallinen Eigenschaften untersucht, wobei eine kritische Konzentration c_{krit} von weitaus über 25% festgestellt werden konnte. Aufgrund Arbeitskreis-interner Befunde war bekannt, dass c_{krit} durch eine Minimierung des PDI gesenkt werden kann. Daher wurde die Aufarbeitung des Polymers durch Dialyse optimiert. Da während der Dialyse alle Oligomere mit einer maximalen Molmasse von 3500 g/mol aus dem Polymer entfernt wurden, erwartete man, dass die kritische Konzentration von dialysiertem poly-**90** aufgrund von einheitlicheren

Kettenlängen einen niedrigeren Wert annehmen würde. Hierzu wurde das Deuteriumspektrum einer 24%igen Probe aus poly-**90** und DMSO-d₆ aufgenommen (Abbildung 4.38).

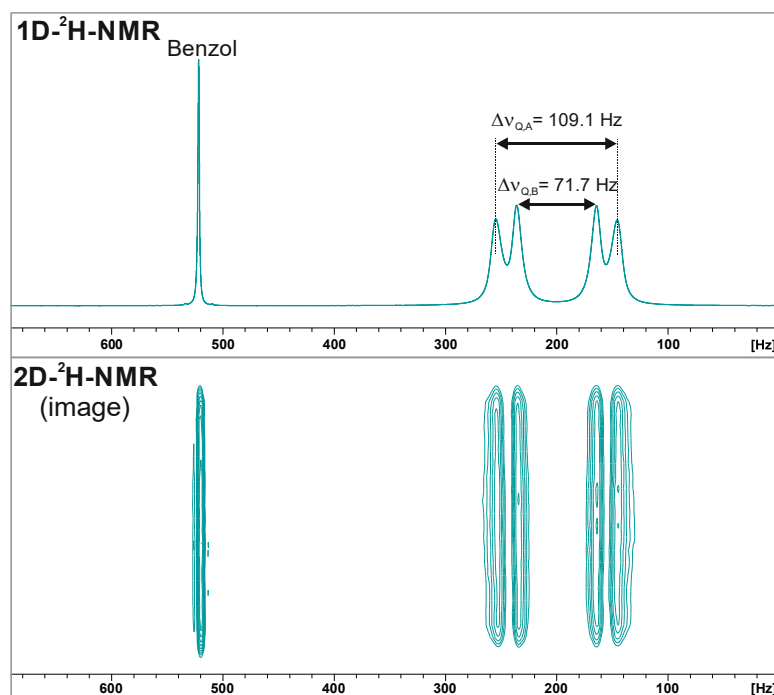


Abbildung 4.38: Darstellung eines eindimensionalen (oben) und eines ortsabhängigen (image-) ²H-NMR-Spektrums (unten), welche von einer LLC-phase aus dialysiertem PIN-L-Asp poly-**90** und DMSO-d₆ (24.2% w/w, 300 K, JH-198, Exp.-Nr. 52 und 53) aufgenommen wurden. Als interner Lock-Standard wurde Benzol-d₆ verwendet. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #8.

In der Tat trat der erhoffte Effekt ein. Das Deuteriumspektrum der 24%igen LLC-Phase aus dialysiertem Polymer in DMSO lieferte Quadrupolaufspaltungen von $\Delta\nu_{QA} = 109 \text{ Hz}$ und $\Delta\nu_{QB} = 72 \text{ Hz}$ für die in der chiralen Phase diastereotopen CD₃-Gruppen. Mithilfe eines orts aufgelösten ²H-NMR-Experiments, das sogenannte ²H-Image, konnte zudem sichergestellt werden, dass das Deuterium-Splitting über die Längsachse der NMR-Probe konstant war und es sich somit um eine homogene Probe handelte (Abbildung 4.38, unten). Zur Bestimmung der kritischen Konzentration wurde die Probe solange schrittweise verdünnt und dabei das flüssigkristalline Verhalten überprüft, bis ein isotropes Signal zu sehen war. Für das L-Asparaginsäure-Polymer poly-**90** wurde eine kritische Konzentration von $c_{\text{krit}} = 17.5\%$ ermittelt.

Für einen erfolgreichen Einsatz des Polymers als Alignment-Medium war die Kenntnis notwendig, wie lange sich die entsprechende LLC-Phase im Magnetfeld befinden musste, bis ein Gleichgewichtszustand der LLC-Phase erreicht wurde bzw. die Mesogene vollständig ausgerichtet waren. Im Falle von PIN-L-Asp poly-**90** betrug die Äquilibrationszeit, nach der

keine nennenswerte Veränderung in der Quadrupolaufspaltung beobachtet werden konnte, etwa eine Stunde.

4.2.1.2 Isopinocampheol (IPC) als Testanalyt

Zur Untersuchung der Orientierungseigenschaften des PIN-L-Asp wurde zunächst der Alkohol Isopinocampheol (IPC) **184** als Analyt getestet, welcher in der Literatur häufig als Modellsystem Anwendung findet und von daher für Vergleichszwecke optimal ist.^[106, 110, 115-116, 118, 212, 263]

Da zunächst nicht bekannt war, wie der Betrag der Quadrupolaufspaltung mit der Größe der RDCs des Analyten korrelierte, sollte zu Beginn eine hochkonzentrierte LLC-Phase aus PIN-L-Asp poly-**90** in deuteriertem DMSO mit dem Analyten IPC hergestellt werden, um für die Auswertung ausreichend große RDCs erhalten zu können.

Zunächst wurde eine Probenkonzentration von etwa 32% (w/w) angestrebt. Da das Polymer poly-**90** zwar eine sehr hohe DMSO-Löslichkeit aufwies, sich aber nur langsam löste, war die Probenpräparation äußerst zeitaufwendig, was anhand der folgenden Abbildung verdeutlicht werden soll.

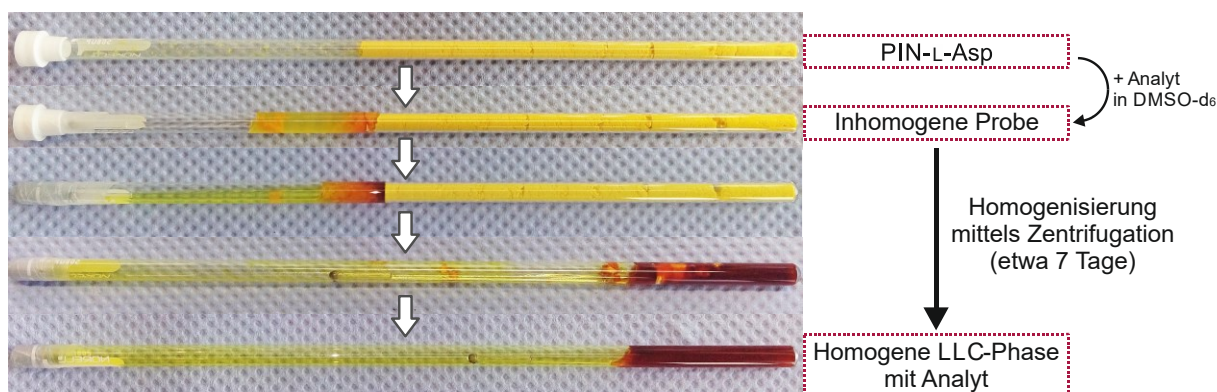


Abbildung 4.39: Herstellung einer hochkonzentrierten, LLC-Phase enthaltenden NMR-Probe, bestehend aus PIN-L-Asp poly-**90**, DMSO- d_6 und Analyt.

Es wurden 150 mg des feinpulvrigen Polymers in ein NMR-Röhrchen überführt und mit der gewünschten Menge an DMSO- d_6 und IPC versetzt. Anschließend wurde die Probe jeweils alternierend in beide Richtungen zentrifugiert, wodurch im Durchschnitt nach etwa 7 Tagen eine homogene Probe erhalten wurde.

Die Existenz und die Homogenität der hergestellten LLC-Phase konnte mittels ^2H -NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Um die Orientierungseigenschaften von PIN-L-Asp untersuchen

zu können, wurden beide Enantiomere des Analyten, (+)-IPC und (-)-IPC, vermessen. Hierzu wurden zwei Proben mit dem jeweiligen Enantiomer in nahezu identischer Konzentration von etwa 31.7% angefertigt und von diesen jeweils ein ^1H - ^{13}C -CLIP-HSQC-Spektrum aufgenommen (Abbildung 4.40).

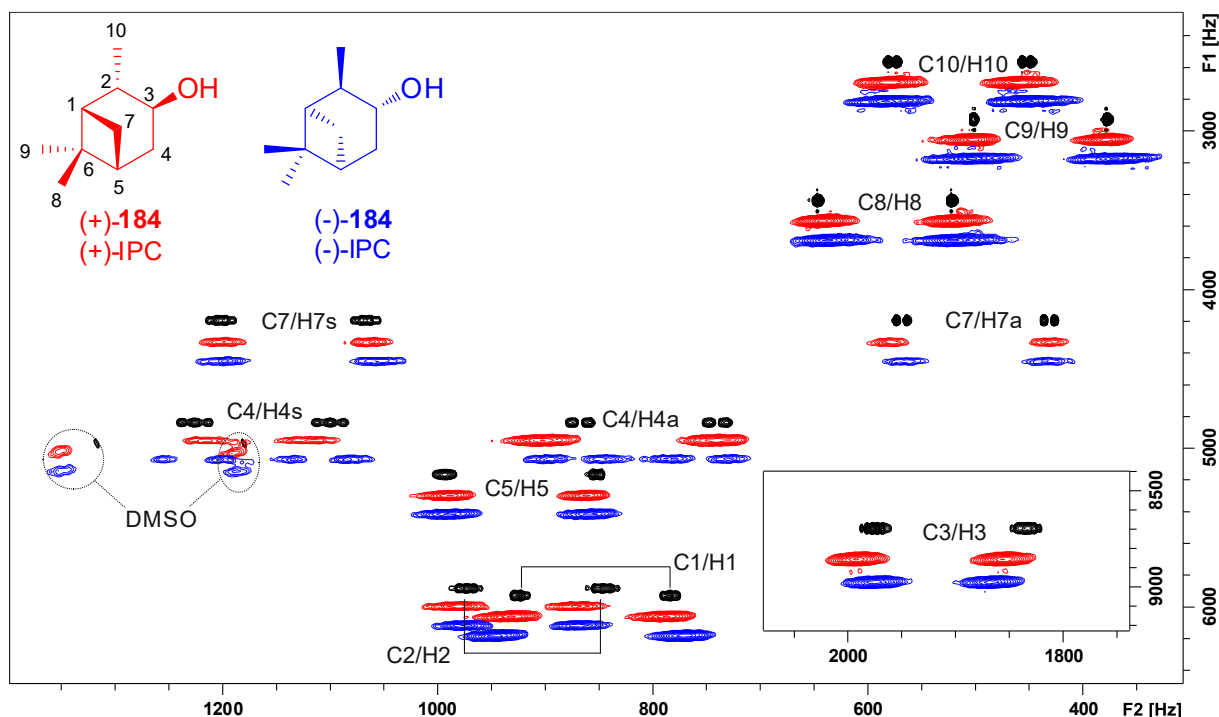


Abbildung 4.40: Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC **184** (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{\text{Q,A}} = 171.2$ Hz, $\Delta\nu_{\text{Q,B}} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (blau, 31.7% w/w, $\Delta\nu_{\text{Q,A}} = 168.9$ Hz, $\Delta\nu_{\text{Q,B}} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Bereits an den Spektren konnte festgestellt werden, dass das flüssigkristalline PIN-L-Asp poly-**90** beide Enantiomeren von IPC orientierte und sogar bei manchen Kopplungspaaren wie z.B. C4/H4a eine enantiodifferenzierende Eigenschaft zeigte. Des Weiteren wurden für beide Enantiomere CLIP-Spektren mit sehr breiten Signalen in der F2-Dimension erhalten, bei denen die Proton-Proton-Kopplungen, welche beim isotropen Spektrum deutlich erkannt werden konnten, nicht mehr aufgelöst waren. Es wurde vermutet, dass dies unter anderem von der hohen Polymerkonzentration der Proben verursacht wurde.

Zwar war die Auswertung der Spektren aufgrund der Linienbreite etwas erschwert, jedoch konnten mithilfe der isotropen Kopplungen RDCs aus allen Signalen beider Enantiomere extrahiert werden, welche im folgenden Balkendiagramm gegenübergestellt sind.

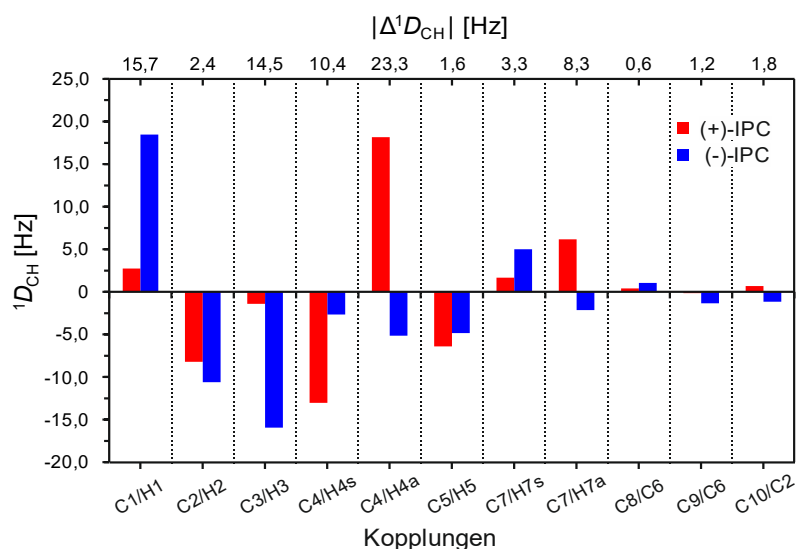


Abbildung 4.41: Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare der beiden Enantiomere von IPC **184**: (+)-IPC (rot, 31.7% w/w, $\Delta v_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (blau, 31.7% w/w, $\Delta v_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Die Differenzbeträge der jeweiligen Kopplungen von (+)-IPC und (-)-IPC sind an der oberen Skala angegeben. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Die Werte der extrahierten RDCs lagen im Bereich von -16 Hz bis 19 Hz, was dem gewünschten Ausmaß der Orientierung des PIN-L-Asp belegte. Bei Betrachtung des Balkendiagramms wurde zudem klar, dass merkbare Unterschiede zwischen den RDCs einander entsprechender Kopplungen von (+)-IPC und (-)-IPC existierten, was einen starken Hinweis auf die enantiodifferenzierende Eigenschaft des Polymers darstellte. Um dies quantifizieren zu können, wurden mithilfe des Programms ConArch⁺[73-74] Alignment-Tensoren sowie zurückgerechnete RDCs aus den experimentell erhaltenen RDC-Datensätzen beider Enantiomere bestimmt. Die hierdurch erhaltenen Korrelationen sind Abbildung 4.42 dargestellt.

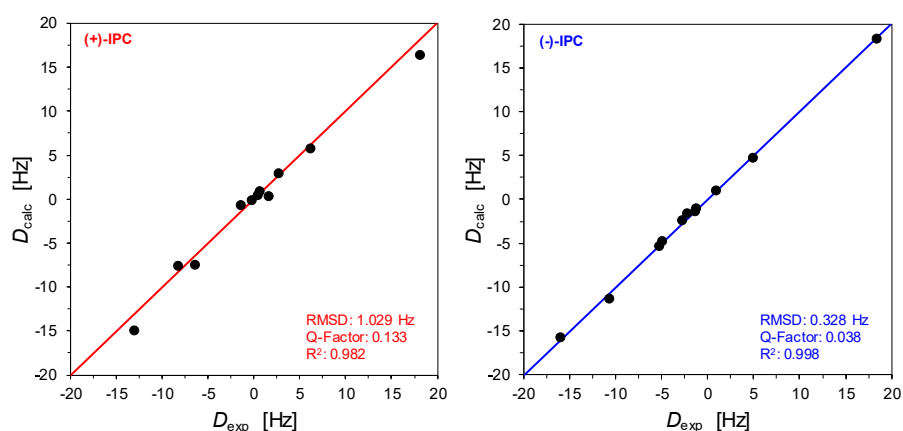


Abbildung 4.42: Korrelation der experimentell bestimmten Kopplungen D_{exp} und der zurückgerechneten D_{calc} für IPC **184**: (+)-IPC (links, 31.7% w/w, $\Delta v_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82) und (-)-IPC (rechts, 31.7% w/w, $\Delta v_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88) jeweils in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9 und #14, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Mithilfe der graphischen Auftragungen sowie den Gütekriterien wie dem Regressionskoeffizient R^2 und dem Q-Faktor konnte festgestellt werden, dass in beiden Fällen die experimentell bestimmten RDCs mit denen des jeweiligen Strukturvorschlags gut übereinstimmen. Damit konnte bestätigt werden, dass das hergestellte PIN-L-Asp sich prinzipiell als Alignment-Medium eignet. Da die NMR-Messungen von (+)-IPC und (-)-IPC unter nahezu identischen Bedingungen durchgeführt wurden und die Konzentration der Proben sowie die damit zusammenhängenden Quadrupolaufspaltungen ebenfalls nahezu gleich waren, wurde die enantiodifferenzierende Eigenschaft des Polymers anhand eines heterochiralen Vergleichs der berechneten Alignment-Tensoren mittels GCB-Wert beurteilt. Für die 31.7%igen IPC-Proben wurde ein GCB-Wert von 0.193 erhalten. Dies entspricht einem β -Winkel vom etwa 80° , was die erstaunlich gut enantiodifferenzierende Eigenschaft des PIN-L-Asp poly-**90** belegt.

*Somit konnte mit dem Asparaginsäure-Polymer poly-**90** das erste flüssigkristalline Alignment-Medium in reinem DMSO entwickelt werden, welches auf einem helikal-chiralen Polymer basiert und (ausgeprägte) enantiodifferenzierende Eigenschaften aufweist.*

Da das PIN-L-Asp vielversprechende Eigenschaften zeigte, wurde das Polymer genauer auf den Einsatz als LLC-Alignment-Medium untersucht. Da die Spektrenqualität aufgrund der breiten Signale moderat war, bestand hier Optimierungsbedarf. Hierzu wurden beide IPC-Proben mit deuteriertem DMSO schrittweise verdünnt und dabei CLIP-Spektren aufgenommen. Von der Verdünnungsreihe wurden Proben beider Enantiomere mit einer Konzentration von 30.4%, 27.0%, 23.0% und 20.0% vermessen, wobei die Spektren der 20%igen Proben mit (+)-IPC und (-)-IPC in Abbildung 4.43 dargestellt sind.

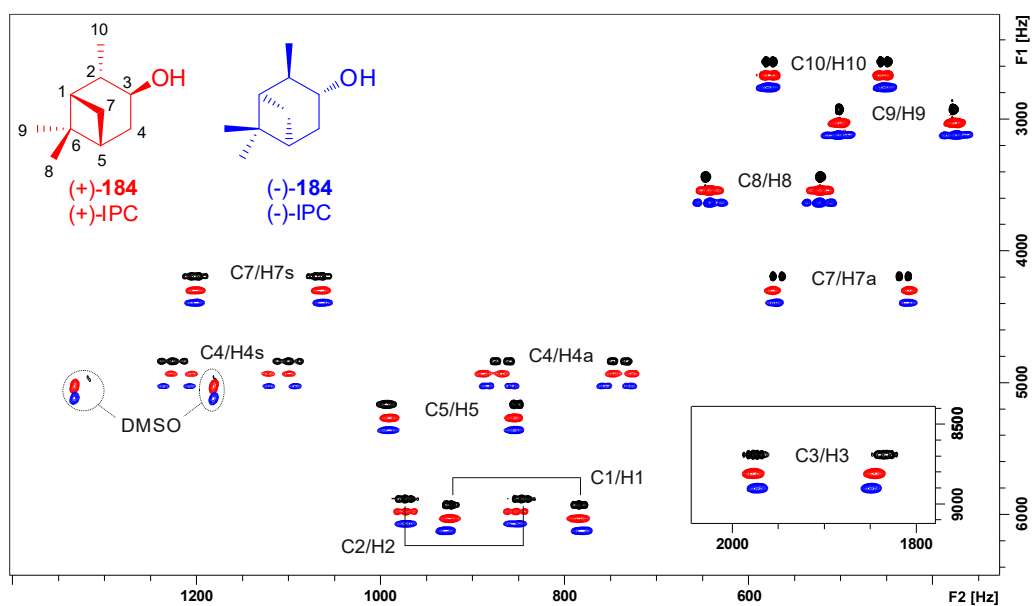


Abbildung 4.43: Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC **184** (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 20.0% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 84.6$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.6$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 136) und (-)-IPC (blau, 20.0% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 83.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 61.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 130) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #13 und #18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Tatsächlich konnte durch die Verdünnung auf eine Probenkonzentration von 20% die beste Spektrenqualität in dieser Reihe erhalten werden, bei der die Linienbreite der Signale mit der der isotropen Signale vergleichbar war und Proton-Proton-Kopplungen ($J+D$) aufgelöst waren. Von allen Messungen konnten für jedes $^1D_{CH}$ RDCs extrahiert werden. Die erhaltenen RDCs sind jeweils für (+)-IPC und (-)-IPC in einem Balkendiagramm zusammengefasst (Abbildung 4.44 und 4.45).

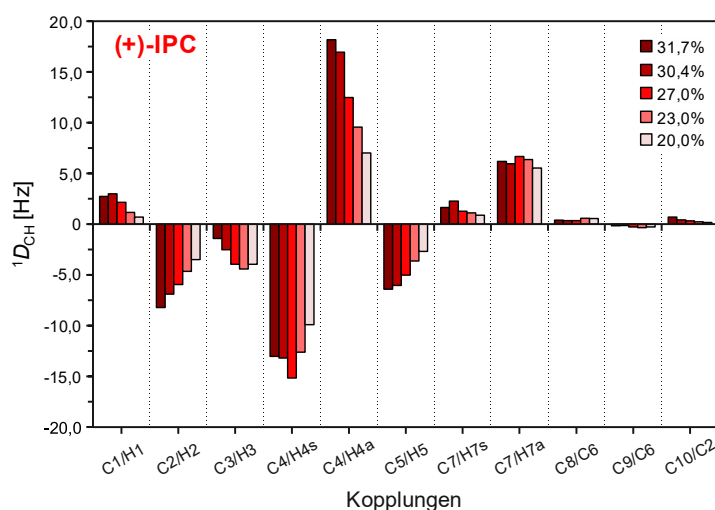


Abbildung 4.44: Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare von (+)-IPC in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp bei unterschiedlichen Konzentrationen: 31.7% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 171.2$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 103.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 82), 30.4% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 157.3$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 100.2$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 94), 27.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 131.2$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 87.8$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 106), 23.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 106.9$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 75.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 118) und 20.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 84.6$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 61.6$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 136). Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9-13, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

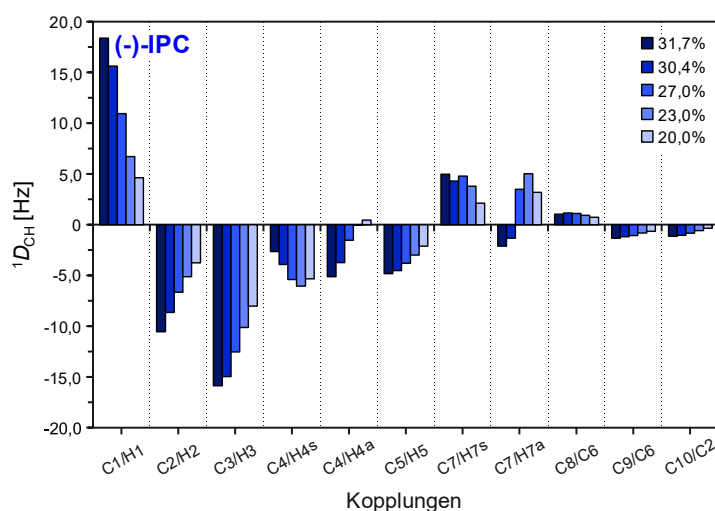


Abbildung 4.45: Gegenüberstellung der erhaltenen RDCs für alle Kopplungspaare von (-)-IPC in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp bei unterschiedlichen Konzentrationen: 31.7% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 168.9$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 102.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 88), 30.4% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 155.4$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 99.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 100), 27.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 129.7$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 87.2$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 112), 23.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 104.3$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 75.0$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 124) und 20.0% w/w ($\Delta v_{Q,A} = 83.3$ Hz, $\Delta v_{Q,B} = 61.3$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 130). Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #14-18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Für alle Messungen beider Enantiomere wurden Regressionskoeffizienten R^2 um 0.99 und Q-Faktoren im Bereich von 0.03 bis 0.14 berechnet, womit die gute Übereinstimmung der experimentell bestimmten RDCs mit denen des Strukturvorschlags bestätigt wurde. Im Wesentlichen wurden die Beträge der RDCs erwartungsgemäß immer kleiner, je mehr Lösungsmittel in der Probe enthalten war, da die Stärke der Orientierung abnahm. Bei einigen wenigen Kopplungspaaren traf dies jedoch nicht zu. An Kopplung C4/H4a konnte bei beiden Enantiomeren ein Anstieg der RDC-Beträge festgestellt werden, wenn die Probe verdünnt wurde. Bei Kopplung C7/H7a wiederum bewirkte die Verdünnung kaum eine Veränderung, sodass die hierfür erhaltenen Werte annähernd konstant blieben. Da einerseits die experimentell bestimmten RDC-Datensätze mit den zurück-gerechneten Werten hervorragend korrelierten, andererseits keine offensichtliche Regelmäßigkeit bzw. Abhängigkeit der RDCs bezüglich der Konzentration erkannt werden konnte, lag der Verdacht nahe, dass nicht nur die Stärke der Orientierung ändert, sondern auch die Orientierung selbst. Um dies zu überprüfen, wurden die GCB-Werte von (+)-IPC- und (-)-IPC-Datensätze der jeweiligen Konzentration bestimmt und diese gegen die Konzentration aufgetragen (Abbildung 4.46 A).

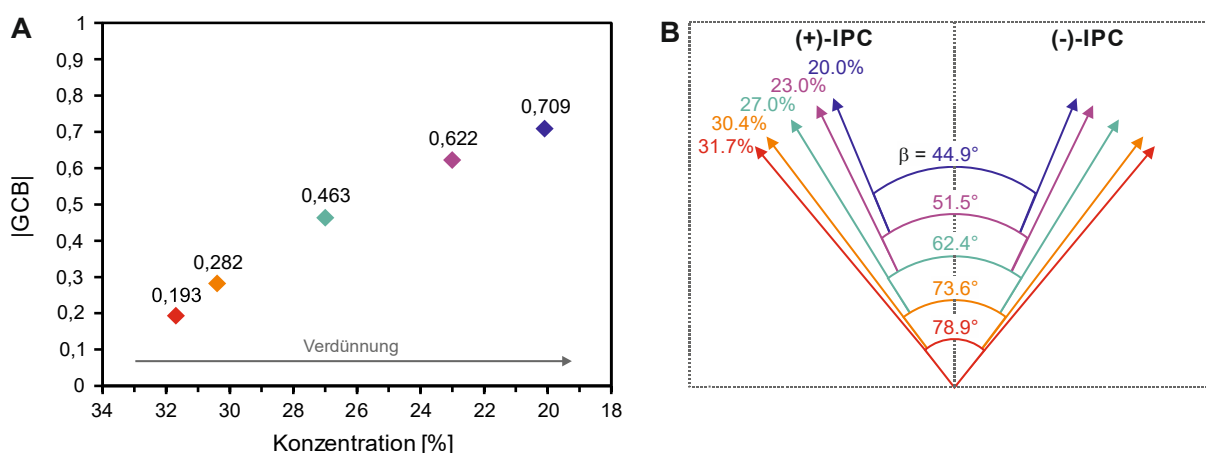


Abbildung 4.46: Graphische Auftragung der GCB-Werte gegen die untersuchten Probenkonzentrationen (A) und vereinfachte zweidimensionale Darstellung der Enantiodifferenzierung (B) anhand des β -Winkels zwischen den xx-/yy-/zz-Achsen des Alignment-Tensors von (+)-IPC und von (-)-IPC in Abhängigkeit der Konzentration. Die tatsächlichen Winkel zwischen den Vektoren desselben Enantiomers wurden hierbei nicht berücksichtigt.

In der Tat änderte sich der GCB-Wert mit der Konzentration. Damit war klar, dass die enantiodifferenzierende Eigenschaft des PIN-L-Asp konzentrationsabhängig ist, was einen interessanten und neuen Befund darstellte. Tatsächlich wird dieses Verhalten bei LLC-Phasen anderer Polyisocyanide und auch Polyacetylene in CDCl_3 in der Regel nicht beobachtet.^[181, 264] Anhand der graphischen Auftragung konnte ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen dem GCB-Wert und der Probenkonzentration festgestellt werden. Daraus ergab sich im Falle von IPC, je weniger Polymer in der Probe vorhanden war, desto geringer wurde der sogenannte

differential order effect, kurz DOE^[226, 265]. Die Konzentrationsabhängigkeit der Orientierung kann zwei Ursachen haben: Zum einen ist denkbar, dass im Wesentlichen nur ein Enantiomer affektiert ist, während die Orientierung des anderen nahezu konstant bleibt. Diese Möglichkeit steht im Einklang mit der beobachteten Enantiomeren-differenzierenden Eigenschaft des Mediums. Zum anderen kann es aber auch so sein, dass beide Enantiomere konzentrationsabhängig unterschiedlich orientiert werden. Um dieser Frage nachzugehen, wurden nicht nur die heterochiralen, sondern auch die homochiralen Vergleiche konzentrationsabhängig untersucht (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: Gegenüberstellung aller erhaltenen GCB-Werte für die unterschiedlichen Probenkonzentrationen aus dem Vergleich der Alignment-Tensoren, welche für (+)-IPC und (-)-IPC in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp (JH-198) und DMSO-d₆ mittels ConArch⁺ berechnet wurden. Die Werte der heterochiralen Vergleiche identischer Konzentrationen sind grün hinterlegt. Die Werte der homochiralen Vergleiche am Beispiel der 31.7%igen Probe sind für (+)-IPC pink und für (-)-IPC blau hinterlegt. Jeder Wert wurde den angegebenen NMR-Experiment-Nummern zugeordnet. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #9-18, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

Konzentration [%]			31.7		30.4		27.0		23.0		20.0	
	Analyt		(+)-IPC	(-)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC
	Nr.		82	88	94	100	106	112	118	124	136	130
31.7	(+)-IPC	82	1.000									
	(-)-IPC	88	0.193	1.000								
30.4	(+)-IPC	94	0.997	0.240	1.000							
	(-)-IPC	100	0.232	0.997	0.282	1.000						
27.0	(+)-IPC	106	0.967	0.290	0.982	0.342	1.000					
	(-)-IPC	112	0.315	0.948	0.375	0.968	0.463	1.000				
23.0	(+)-IPC	118	0.928	0.319	0.951	0.376	0.992	0.516	1.000			
	(-)-IPC	124	0.390	0.870	0.453	0.903	0.560	0.981	0.622	1.000		
20.0	(+)-IPC	136	0.895	0.342	0.923	0.402	0.979	0.552	0.997	0.664	1.000	
	(-)-IPC	130	0.439	0.853	0.500	0.890	0.608	0.970	0.669	0.996	0.709	1.000

Am Beispiel der 31.7%igen Probe konnte mithilfe der homochiralen Vergleiche mit allen anderen Konzentrationen gezeigt werden, dass sich die Orientierungen bei beiden Enantiomeren unterschieden und der Unterschied immer größer wurde, je dünner die betrachtete Probe relativ zur 31.7%igen Probe wurde (Tabelle 4.4, pink/blau). Somit konnte gezeigt werden, dass neben der Orientierungsstärke auch die Orientierung des Analyten selbst ein konzentrationsabhängiges Phänomen darstellt, was bisher mit anderen, im AK REGGELIN untersuchten Medien nicht beobachtet wurde. Im Hinblick auf die Anwendung des PIN-L-Asp als Alignment-Medium und auf die RDC-basierte Strukturanalytik könnte sich die neu gewonnene Erkenntnis als durchaus vorteilhaft erweisen, da mit nur einem Polymer unterschiedliche Orientierungen und damit mehrere RDC-Datensätze eines Analyten generiert

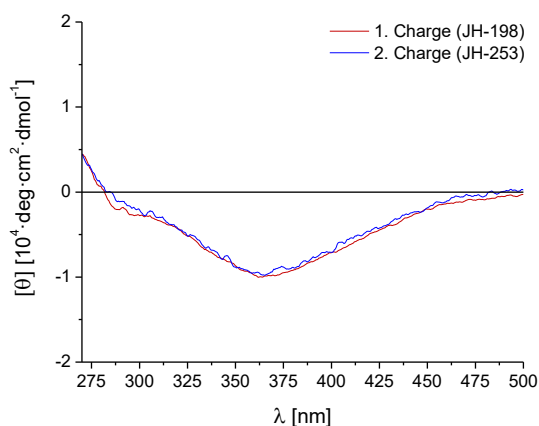
werden könnten. Dies gilt allerdings nur, wenn diese unterschiedlichen Orientierungen linear unabhängig sind, was noch gezeigt werden muss.

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der erhaltenen Daten und Ergebnisse wurde eine zweite Charge des PIN-L-Asp (JH-253) hergestellt und das Polymer unter identischen Bedingungen aus den vorigen Untersuchungen als Medium mit (+)-IPC und (-)-IPC getestet. Als Stichproben wurden die Probenzusammensetzungen mit einer Konzentration von 31.7% und 23.0% gewählt (Details in Tabelle 6.1 #19-22). Die LLC-Phasen der zweiten Polymercharge (JH-253) wiesen Quadrupolaufspaltungen von $\Delta\nu_{Q,A} \approx 133$ Hz bzw. $\Delta\nu_{Q,B} \approx 76$ Hz für die 31.7%igen Proben und $\Delta\nu_{Q,A} \approx 94$ Hz bzw. $\Delta\nu_{Q,B} \approx 59$ Hz für die 23.0%igen Proben auf. Im Vergleich zu den vorigen Proben der ersten Charge nahmen die Aufspaltungen kleinere Wert an, was nicht erwartet wurde, da die Proben nahezu identische Zusammensetzungen wie die der ersten Polymercharge (JH-198, 31.7%: $\Delta\nu_{Q,A} \approx 170$ Hz bzw. $\Delta\nu_{Q,B} \approx 103$ Hz und 23.0%: $\Delta\nu_{Q,A} \approx 105$ Hz bzw. $\Delta\nu_{Q,B} \approx 75$ Hz) besaßen. Ähnliches Ergebnis konnte bei den RDCs erhalten werden. Unabhängig von der Konzentration wurden bei beiden Enantiomeren durchschnittlich kleinere RDCs extrahiert. Ob sich dadurch das Orientierungsverhalten und die Differenzierung verändert hatte, sollte der heterochirale Vergleich zeigen. Für die Probe mit einer Konzentration von 31.7% bzw. 23.0% wurde ein GCB-Wert von 0.068 bzw. 0.492 berechnet. Damit lieferte die LLC-Phase der zweiten Polymercharge eine bessere Enantiodifferenzierung zwischen (+)-IPC und (-)-IPC als zuvor. Der GCB-Wert der hochkonzentrierten Probe war von besonderer Bedeutung, da mit dem Polymer (JH-253) die beste und nahezu maximal orthogonale Unterscheidung zwischen den IPC-Enantiomeren in reinem DMSO gelingen konnte. Somit schien das Polymer der zweiten Charge bessere orientierende Eigenschaften aufzuweisen, was anhand eines homochiralen Vergleich mit der ersten Charge genauer untersucht werden sollte (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Gegenüberstellung der erhaltenen GCB-Werte für die Probenkonzentrationen von 31.7% und 23.0% sowie für die erste (JH-198) und zweite Polymercharge (JH-253) aus dem Vergleich der Alignment-Tensoren, welche für (+)-IPC und (-)-IPC in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp und DMSO-d₆ mittels ConArch⁺ berechnet wurden. Die Werte der homochiralen Vergleiche derselben Konzentration sind für (+)-IPC pink und für (-)-IPC blau hinterlegt. Jeder Wert wurde den angegebenen NMR-Experiment-Nummern zugeordnet. Details zu den Proben in Tabelle 6.1, zu den Kopplungen in Tabelle 8.3.

PIN-L-Asp	1. Charge (JH-198)						
	Konzentration [%]	Analyt	Nr.	31.7		23.0	
				(+)-IPC	(-)-IPC	(+)-IPC	(-)-IPC
				82	88	94	100
2. Charge (JH-253)	31.7	(+)-IPC	15	0.981	0.026	0.864	0.223
		(-)-IPC	9	0.231	0.996	0.366	0.886
	23.0	(+)-IPC	27	0.946	0.111	0.960	0.408
		(-)-IPC	21	0.421	0.839	0.633	0.925

Mithilfe der homochiralen Vergleiche konnte festgestellt werden, dass die berechneten Tensoren derselben Probenkonzentration sowie desselben Enantiomers leicht voneinander abweichen, weshalb davon ausgegangen wurde, dass die orientierende Eigenschaft tatsächlich von der Polymercharge und dessen Eigenschaften abhängig zu sein scheint. Um eine Erklärung für die Unterschiede im Orientierungsverhalten zu finden, wurden die beiden hergestellten Polymerchargen auf ihr chiroptisches Verhalten untersucht und miteinander verglichen (Abbildung 4.47).



Drehwerte:

1. Charge (JH-198):

$$[\alpha]_{589}^{20} = -339.64 \quad [\alpha]_{578}^{20} = -385.29$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = -474.59$$

2. Charge (JH-253):

$$[\alpha]_{589}^{20} = -350.65 \quad [\alpha]_{578}^{20} = -384.26$$

$$[\alpha]_{546}^{20} = -473.05$$

Abbildung 4.47: Vergleich der beiden Polymerchargen, (JH-198 und JH-253) von PIN-L-Asp poly-90 anhand der entsprechenden CD-Spektren (links) und Drehwerte (rechts). Alle Messungen erfolgten in DMSO.

Sowohl das CD-Spektrum als auch die Drehwerte konnten mit der Herstellung der zweiten Polymer-Charge (JH-253) von PIN-L-Asp reproduziert werden, weshalb die chiroptischen Eigenschaften als Ursache ausgeschlossen wurden. Da ein GPC-Vergleich aufgrund der Unempfindlichkeit gegenüber kleinster Molmassenveränderungen nicht sinnvoll erschien und unterschiedliche Molmassenverteilungen und Kettenlängen sich in den chiroptischen

Eigenschaften möglicherweise bemerkbar gemacht hätten, konnte kein plausibler Grund für die Chargenabhängigkeit des Orientierungsverhalten von PIN-L-Asp gefunden werden.

Nichtsdestotrotz bleibt die Aussage, dass das Asparaginsäure-Polymer poly-**90** das bisher erste DMSO-kompatible LLC-Medium auf Polymerbasis darstellt und vielversprechende Eigenschaften aufweist.

4.2.1.3 Weitere Analyten

Am Beispiel von IPC als Analyten konnte der Einsatz des PIN-L-Asp als enantiodifferenzierendes LLC-Medium in reinem DMSO erfolgreich demonstriert werden. Zur Untersuchung des Polymers als Medium auf seine Analytenkompatibilität wurden weitere Analyten getestet, welche unterschiedliche funktionelle Gruppen tragen. Im Falle von Ketonen hat sich die Verwendung von Campher **185** als Modellanalyt häufig bewährt, dessen strukturelle Größe mit der des IPC vergleichbar ist und dessen Enantiomere kommerziell erhältlich sind. Da aus den Ergebnissen mit IPC bekannt war, dass das Orientierungsverhalten des L-Asparaginsäure-Polymers poly-**90** von der Probenkonzentration abhängt und mit Proben ab 30% hohe Enantiodifferenzierungen erzielt werden konnten, wurden CLIP-Spektren der Enantiomere (+)- und (-)-Campher in einer hochkonzentrierten LLC-Phase aus PIN-L-Asp und DMSO- d_6 aufgenommen (Abbildung 4.48).

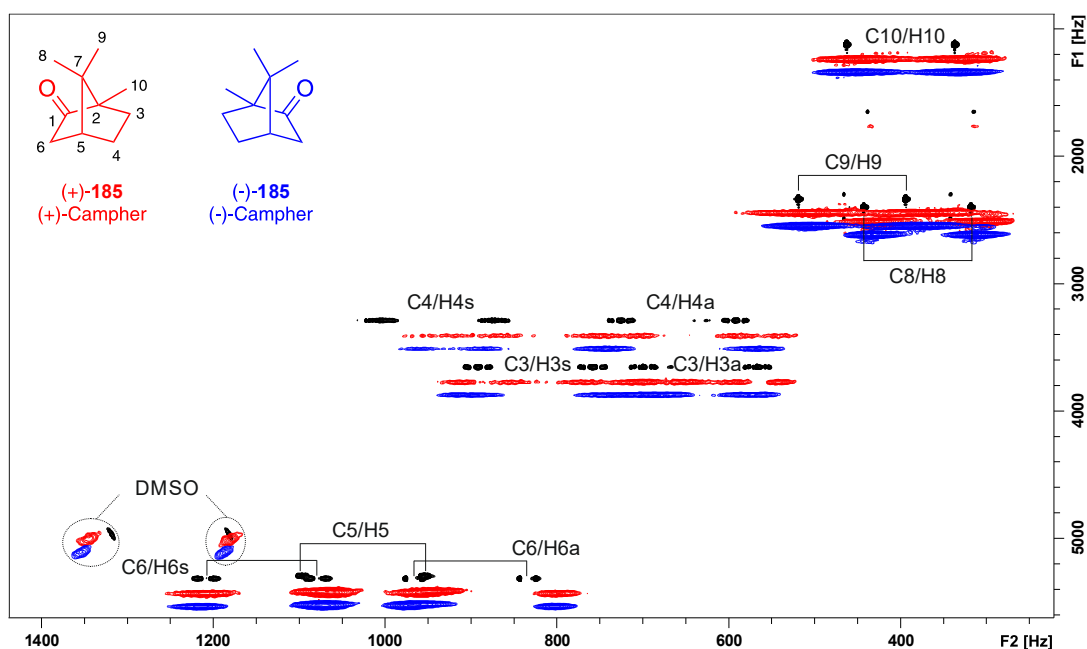


Abbildung 4.48: Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von Campher **185** (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (+)-Campher in isotroper Lösung (schwarz), (+)-Campher (rot, 30.4% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 175.3$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 119.7$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 36) und (-)-Campher (blau, 30.3% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 178.0$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 121.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 42) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #23 und #24.

Ähnlich zu den CLIP-Spektren der hochkonzentrierten IPC-Proben wurden hier ebenfalls sehr breite Signale für die beiden Enantiomere des Camphers erhalten. Zudem konnte anhand einiger Kopplungen erahnt werden, dass sowohl (+)- als auch (-)-Campher vom Polymer orientiert wurden. Allerdings erlaubte die Spektrenqualität keine quantitative Auswertung. Dass die Untersuchung an Campher aufgrund der Spektrenqualität scheiterte, während dies kein Problem bei der Vermessung von IPC darstellte, konnte mit der Kompatibilität des Polymers folgendermaßen begründet werden. Das Polymer PIN-L-Asp selbst weist an jeder Wiederholungseinheit eine Säuregruppe auf, die nicht nur Säure-Base-Wechselwirkungen eingehen kann, sondern auch H-Brücken als Protonendonator und -Akzeptor ausbilden kann. Es wurde vermutet, dass die Campher-moleküle aufgrund der als H-Brücken-Akzeptor fungierenden Ketogruppe mit der Säuregruppe wechselwirkt. Dies hat zur Folge, dass die effektive T_2 -Relaxationszeit des Analyten fällt und damit die Linien breiter werden. Die Spektren von IPC konnten ohne jegliche Probleme ausgewertet werden, da offensichtlich die Säuregruppen bessere H-Brücken-Donatoren als -Akzeptoren sind.

Neben den oben genannten Modellanalyten sollten zudem Naturstoffe bzw. komplexere Verbindungen getestet werden, da das hergestellte PIN-L-Asp mit seiner DMSO-Kompatibilität insbesondere für die Analyse von sehr polaren Verbindungen eingesetzt werden sollte. Als Analyten wurden die käuflich erworbenen Naturstoff-Derivate Spartein-Sulfat **186** und β -Estradiol **187** sowie das von KESSLER entwickelte Pentapeptid **188**, welche unter dem Namen Cilengitide^[266-267] als potentiell Antitumormittel bekannt ist, verwendet (Abbildung 4.49). Vor allem waren die Ergebnisse für **186** und **188** interessant, da sich das Peptid **188** ebenso wenig wie das Salz **186** nicht in $CDCl_3$ lösen.

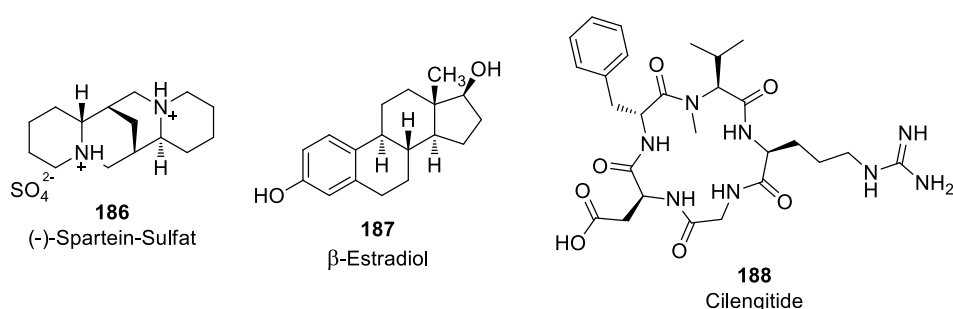


Abbildung 4.49: Darstellung der untersuchten Verbindungen **186**, **187** und **188**.

Zunächst sollen die Ergebnisse zu Cilengitide **188** erläutert werden. Die erste CLIP-Messung des Cilengitides war vergeblich, da, obwohl die Probe eine ausreichende Menge des Analyten (~ 20 mg) enthielt, keine Analytsignale im entsprechenden Spektrum beobachtet werden konnten. Es wurde schnell klar, dass der basische Arginin-Rest im Cilengitide eine Säure-Base-Reaktion mit dem PIN-L-Asp einging, weshalb die Relaxationszeit des Analyten fiel und keine

Signale detektiert werden konnten. Um den Analyten vom Polymer wieder lösen zu können, wurde eine etwa äquimolare Menge an TFA (bezogen auf den Analyten) zur Probe gegeben. Auch hierdurch konnte das Cilengitide nicht sichtbar gemacht werden. Erst bei einem TFA-Überschuss (11 Äq.) tauchten wenige Signale im entsprechenden CLIP-Spektrum auf, welches in der folgenden Abbildung dargestellt ist.

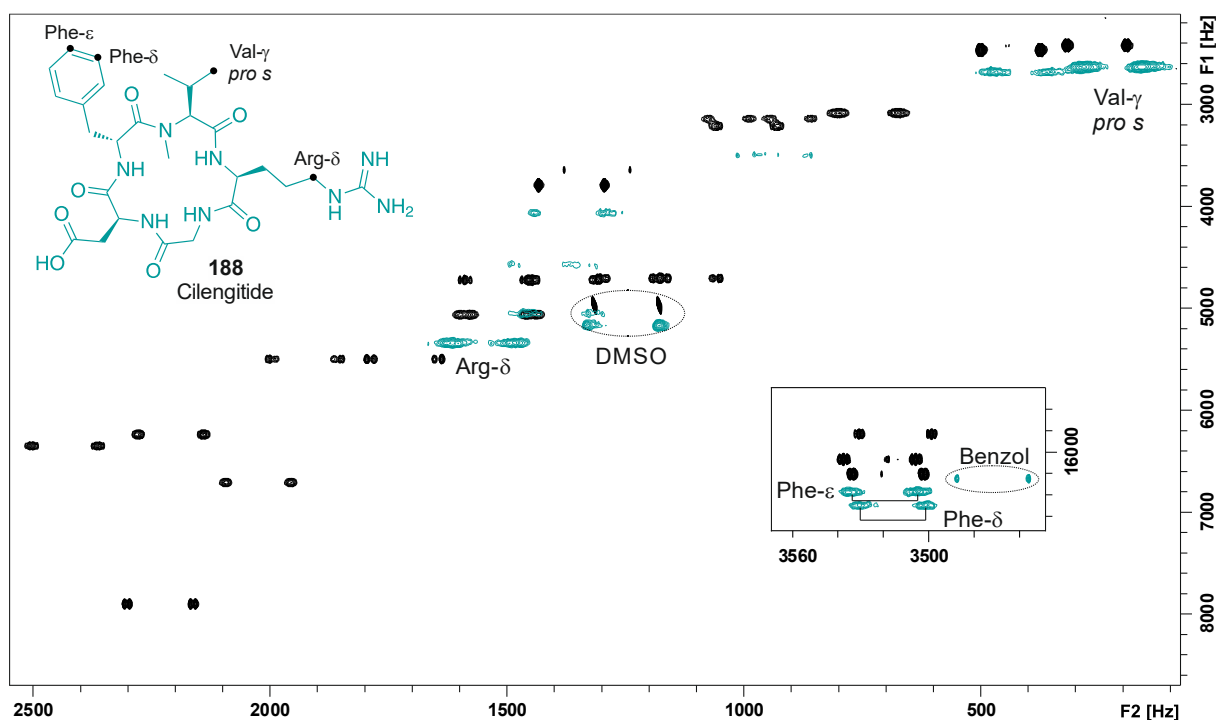


Abbildung 4.50: Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von Cilengitide **188** (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: in isotroper Lösung (schwarz) und mit TFA (11 Äq. bzgl. Analyt) in einer LLC-Phase von PIN-L-Asp (grün, 26.2% w/w, $\Delta\nu_{Q,A} = 99.2$ Hz, $\Delta\nu_{Q,B} = 56.1$ Hz, JH-198, Exp.-Nr. 154). Details zur Probe in Tabelle 6.1 #25.

Bei der genaueren Betrachtung der Analytsignale fiel auf, dass nur bestimmte Kopplungen sichtbar waren. Es handelte sich dabei um Signale, welche von den Seitenketten der Aminosäure-Einheiten wie Valin, Phenylalanin und Arginin stammten. Während wenige in der Peripherie liegenden Kopplungen auswertbar waren, gab es vom Amid enthaltenden, zyklischen Kern des Cilengitides sowie von weiteren benachbarten Kopplungspaaren keine Spur, was auf dessen geringe Beweglichkeit zurückgeführt wurde. Zwar konnten aus den wenigen Kopplungen RDCs zwischen -2 und -6 Hz extrahiert werden, allerdings war die Auswertung aufgrund der mangelnden Anzahl an Signalen nicht möglich.

Dass die Säuregruppe des PIN-L-Asp ein großes Problem in der Anwendung als Alignment-Medium für Naturstoffe darstellte, spiegelte sich auch in den Messungen mit den beiden anderen Analyten, Spartein-Sulfat und Estradiol, wider. Ähnlich zu Cilengitide konnten die Signale des jeweiligen Analyten in Gegenwart des Polymers kaum detektiert werden. Die

Wechselwirkungen des Polymers mit den Analyten, sei es ionischer Natur oder in Form von Wasserstoffbrückenbindungen, waren zu stark. Die Konsequenz aus den erhaltenen Ergebnissen mit PIN-L-Asp war, dass das Polymer zur Untersuchung von Naturstoffen, welche häufig polare sowie protische Gruppen trugen, nicht geeignet war. Lediglich der Einsatz von IPC als Analytmolekül lieferte die erwünschten Ergebnisse inklusive einer hervorragenden enantiodifferenzierenden Fähigkeit des Polymers.

4.2.2 PIN-L-Ala (poly-85)

Neben dem L-Asparaginsäure-Polymer PIN-L-Asp poly-90 zeigte das L-Alanin-basierte Polymer poly-85 auch bereits im nicht *annealten* Zustand flüssigkristalline Eigenschaften in DMSO. Um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, sowie die kritische Konzentration durch Vereinheitlichung der helikalen Konfiguration senken zu können, wurde das Polymer nach der thermischen Behandlung (Vgl. Abbildung 4.6) NMR-spektroskopisch auf seine Eignung als Alignment-Medium getestet.

Zur Bestimmung der kritischen Konzentration wurde mit einer Probenkonzentration von etwa 22% begonnen, welche schrittweise verdünnt werden sollte. Allerdings wurde bei dieser Konzentration ein Zweiphasengemisch erhalten, bei dem die obere Phase klar und die untere Phase trüb vorlag. Es wurde vermutet, dass PIN-L-Ala ähnliche Eigenschaften aufwies wie das literaturbekannte L-Alanindecylester-enthaltende Polyisonitril poly-31 (Vgl. Abbildung 2.24), welches aufgrund dieser Eigenschaft die Messung eines Analyten unter isotropen und anisotropen Bedingungen mit nur einer Probe ermöglichte.^[112]

Der optisch gewonnene Eindruck der Koexistenz zweier Phasen in der 22%igen Probe konnte mittels orts aufgelöster ²H-NMR-Spektroskopie nicht überprüft werden, da die Phasengrenze außerhalb des Messbereichs lag. Dies stellte kein prinzipielles, sondern nur ein experimentelles Problem dar, was leicht lösbar war. Durch Verdünnung auf 15% verschob sich die Phasengrenze derart, dass das Volumen der oberen Phase zu- und das der unteren Phase abnahm. Das entsprechende eindimensionale und das ortsabhängige Deuteriumspektrum ist in Abbildung 4.51 dargestellt.

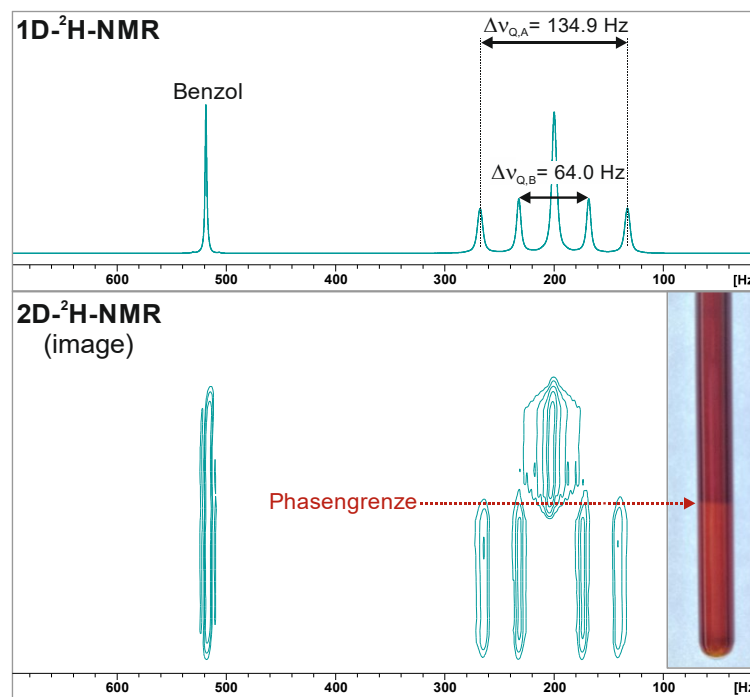


Abbildung 4.51: Darstellung eines eindimensionalen (oben) und eines ortsabhängigen (image-) ^2H -NMR-Spektrums (unten), welche von einer LLC-phase aus PIN-L-Ala poly-**85** und DMSO-d_6 (rechts: visueller Eindruck der LLC-Phasen-enthaltenden NMR-Sonde) (15.1% w/w, 300 K, JH-297, Exp.-Nr. 27 und 28) aufgenommen wurden. Als interner Lock-Standard wurde Benzol- d_6 verwendet. Details zur Probe in Tabelle 6.1 #6.

Mithilfe des ^2H -Image-Experiments konnte die obere Phase eindeutig dem isotropen Zustand und die untere Phase eindeutig der LLC-Phase zugeordnet werden. Dass die LLC-Phase eine höhere Dichte als die isotrope Phase besaß, stellte einen interessanten Befund dar, da es sich beim literaturbekannten Decyl-funktionalisierten Polymer umgekehrt verhielt.^[112]

Zwar war die kritische Konzentration c_{krit} bereits bei 22% unterschritten, jedoch war dies nicht problematisch, da sich zum einen die Phasengrenze zur isotropen Phase oberhalb des Messbereichs befand und zum anderen die anisotrope Phase entlang der Probe vollständig homogen vorlag. Eine weitere positive Eigenschaft des PIN-L-Ala poly-**85** machte sich in der Äquilibrationszeit bemerkbar, bei der sich die LLC-Phase binnen weniger Minuten vollständig ausbildete.

Zur Untersuchung der Orientierungseigenschaften des L-Alanin-Polymers poly-**85** wurden zunächst beide Enantiomere von IPC eingesetzt. Da die Vermutung nahelag, dass das PIN-L-Ala eine ähnliche Konzentrationsabhängigkeit wie das strukturell verwandte PIN-L-Asp poly-**90** aufweisen könnte, wurde mit einer hohen Probenkonzentration von etwa 31.5% (überwiegend einphasig) begonnen. Im Gegensatz zu den Messungen mit PIN-L-Asp konnten mit der LLC-Phase von PIN-L-Ala kaum IPC-Kopplungen detektiert werden. In den jeweiligen CLIP-Spektren

konnten lediglich zwei bis drei Signalpaare erahnt werden, jedoch konnte aufgrund des äußerst schlechten Signal/Rausch-Verhältnisses keine Aussage über eine mögliche Orientierung der IPC-Enantiomere getroffen werden. Selbst nach einer Verdünnung auf eine Probenkonzentration von 20% resultierte keine bessere Spektrenqualität.

Im Falle des L-Alanin-basierten Polyisocyantrils poly-**85** wurden die erhaltenen Ergebnisse damit begründet, dass besonders starke Wechselwirkungen zwischen Polymer und IPC stattfanden, die eine Detektion der Analytsignale weitestgehend verhinderte. Im Vergleich zu PIN-L-Asp ist dies unerwartet. Die Reduktion der Signalintensität des Analyten lässt darauf schließen, dass die Wechselwirkung mit dem Polymer so stark ist, dass dessen effektive T_2 -Zeit erniedrigt und damit die Linien so stark verbreitert werden, dass sie im Rauschen untergehen. Dies ist erstaunlich, da dieser Effekt bei PIN-L-Asp mit zwei Carboxylatgruppen stärker ausgeprägt sein sollte als bei PIN-L-Ala. Berücksichtigt man nun noch, dass PIN-L-Glu gar keine anisotrope Phase ausbildet, muss festgestellt werden, dass jeder Versuch einer Interpretation dieses Verhaltens hochspekulativ sein muss. Daher sei hier auf einen derartigen Versuch verzichtet.

Da die Eignung des PIN-L-Ala als DMSO-kompatibles LLC-Medium bereits an der Untersuchung des Modellanalyten IPC scheiterte, wurde keine weiteren NMR-spektroskopische Analysen durchgeführt.

4.2.3 PIN-L-Val- β -D-Glc (poly-143)

Über die schrittweise Verdünnung und Aufnahme von Deuteriumspektren wurde für PIN-L-Val- β -D-Glc eine kritische Konzentration von etwa 13.7% ermittelt. Zudem wurde festgestellt, dass die LLC-Phase des Polymers innerhalb weniger Minuten vollständig ausgebildet war.

Zur Analyse der orientierenden Eigenschaften des PIN-L-Val- β -D-Glc poly-143 wurden auch hier beide IPC-Enantiomere eingesetzt. Hierzu wurden Proben bei einer Polymerkonzentration von etwa 25% präpariert und diese NMR-spektroskopisch untersucht. Anhand der dazugehörigen Deuteriumspektren fiel jedoch auf, dass in beiden Fällen das DMSO-Signal nicht aufgespalten wurde und stattdessen lediglich ein breites Singulett vorlag. Dies war im Kontrast zu der Beobachtung, dass eine 23%ige LLC-Phase ohne Analyten eine Quadrupolaufspaltung von etwa 51 Hz aufwies. Es wurde daher vermutet, dass die Zugabe des Analyten (~20 mg) eine Linienverbreiterung zur Folge hatte, weshalb das Splitting möglicherweise nicht beobachtet werden konnte. Nichtsdestotrotz wurden CLIP-Spektren der IPC-Enantiomeren enthaltenden Proben aufgenommen, welche in der folgenden Abbildung dargestellt sind.

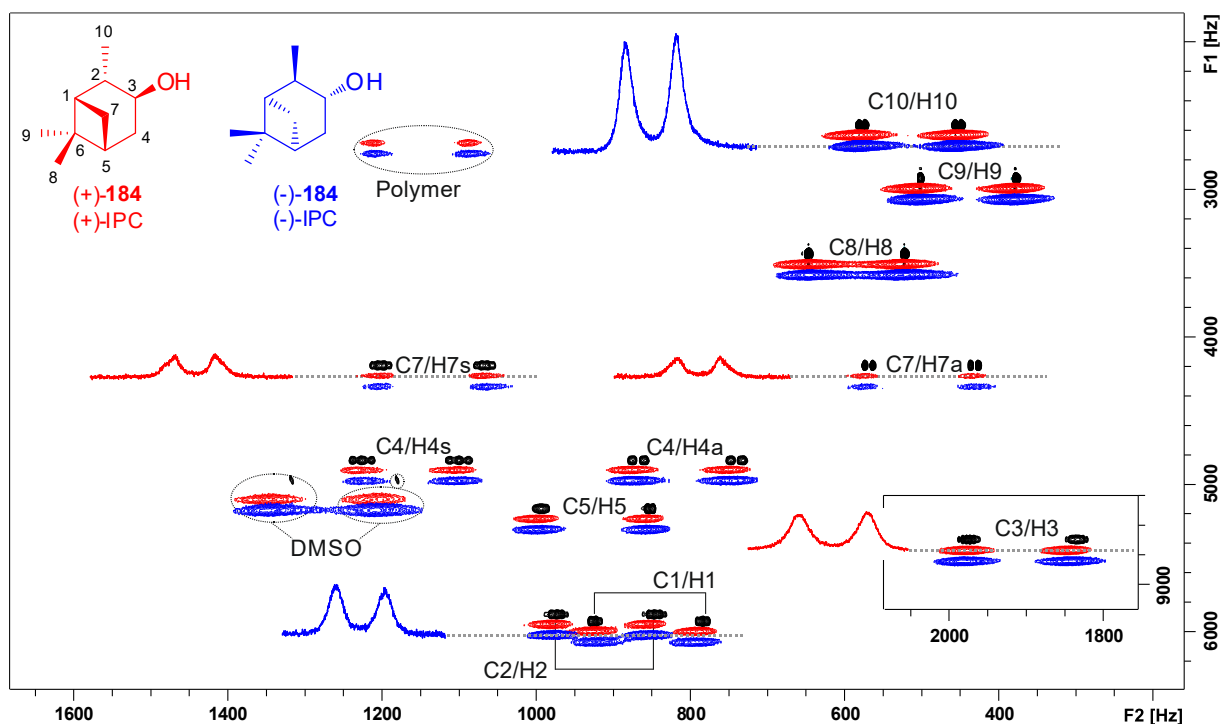


Abbildung 4.52: Überlagerte CLIP-HSQC-Spektren von IPC 184 (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K), welche unter folgenden Bedingungen aufgenommen wurden: (-)-IPC in isotroper Lösung (schwarz), (+)-IPC (rot, 24.9% w/w, JH-329, Exp.-Nr. 12) und (-)-IPC (blau, 24.9% w/w, JH-329, Exp.-Nr. 18) in einer LLC-Phase von PIN-L-Val- β -D-Glc. Die Protonenspuren einiger Kopplungen sind exemplarisch dargestellt. Details zu den Proben in Tabelle 6.1 #27 und #28.

Sowohl für (+)-IPC als auch (-)-IPC zeigten die CLIP-Spektren alle erwarteten Kopplungen. Ähnlich zu den hochkonzentrierten Proben mit PIN-L-Asp wurden hier ebenfalls breite Signale erhalten, welche sich nah am Rauschen befanden. Eine Auswertung war jedoch möglich. Trotz der durch die Linienverbreiterung verursachten Ungenauigkeit wurden RDCs im Bereich von etwa -4 bis 4 Hz ermittelt. Die schlechte Korrelation mit den rückgerechneten Kopplungen, die für beide Enantiomere berechnet wurden, belegen die geringe Qualität der Datensätze. Aufgrund dieses Ergebnisses folgte die Erkenntnis, dass das hergestellte PIN-L-Val- β -D-Glc poly-**143** sich nicht als Alignment-Medium eignete.

Auch wenn das Polymer keine orientierenden Eigenschaften zu besitzen schien, sollte dieses jedoch als letztes auf seine Kompatibilität mit polaren und sauren bzw. basischen Analyten aus folgendem Grund getestet werden. Da zuvor die Signale des Cilengitides in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp aufgrund einer Säure-Base-Wechselwirkung nicht beobachtet werden konnten, sollte überprüft werden, ob der Analyt in Gegenwart des Hydroxy-funktionalisierten PIN-L-Val- β -D-Glc detektierbar war. Im Falle einer 18%igen Probe konnte wieder eine Quadrupolaufspaltung festgestellt werden. Das entsprechende CLIP-Spektrum des Cilengitides zeigte dieselben Signale der peripher liegenden Kopplungen der Aminosäureseitenketten, sodass auch hier der Großteil an Signale fehlte. Daraus wurde der Rückschluss gezogen, dass die OH-Gruppen der Zuckereinheit im Polymer zwar gut als Löslichkeitsvermittler fungierten, sich diese allerdings ebenfalls zu polar verhielten und daher zu starke Wechselwirkungen mit dem Analyten eingingen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer DMSO-kompatibler Alignment-Medien auf Basis von helikal-chiralen Polymeren, welche in der RDC-basierten Strukturaufklärung von organischen Verbindungen, insbesondere von Naturstoffen, eingesetzt werden sollten. Im Bereich der DMSO-löslichen Orientierungsmedien stellte dies eine Neuheit dar, da bis dato keine Anwendung von Polymer-basierten LLC-Medien in reinem DMSO bekannt ist.

Als Polymerklasse wurden die Polyisonitrile gewählt, die zu den Polymeren mit statischer helikaler Konformation zählen. Zur Herstellung von DMSO-löslichen Polyisonitrilen, welche eine stabile, einhändig konfigurierte Helix aufweisen sollten, wurden drei Strategien verfolgt:

- Säure-/Ester-funktionalisierte Polyarylisonitrile
- Hydroxy-funktionalisierte Polyarylisonitrile
- Polar-aprotische Polyarylisonitrile

In der folgenden Abbildung sind alle Polyarylisonitrile dargestellt, welche im Rahmen dieser Dissertation erfolgreich hergestellt werden konnten. Mit Ausnahme des von HASEGAWA et al.^[236] entwickelten, glucosylierten Polymers poly-**152** und des entsprechenden Monomers konnten insgesamt 15 Isonitrilmonomere sowie 19 Polyisonitrile erfolgreich synthetisiert und charakterisiert werden, welche bisher literaturunbekannt sind.

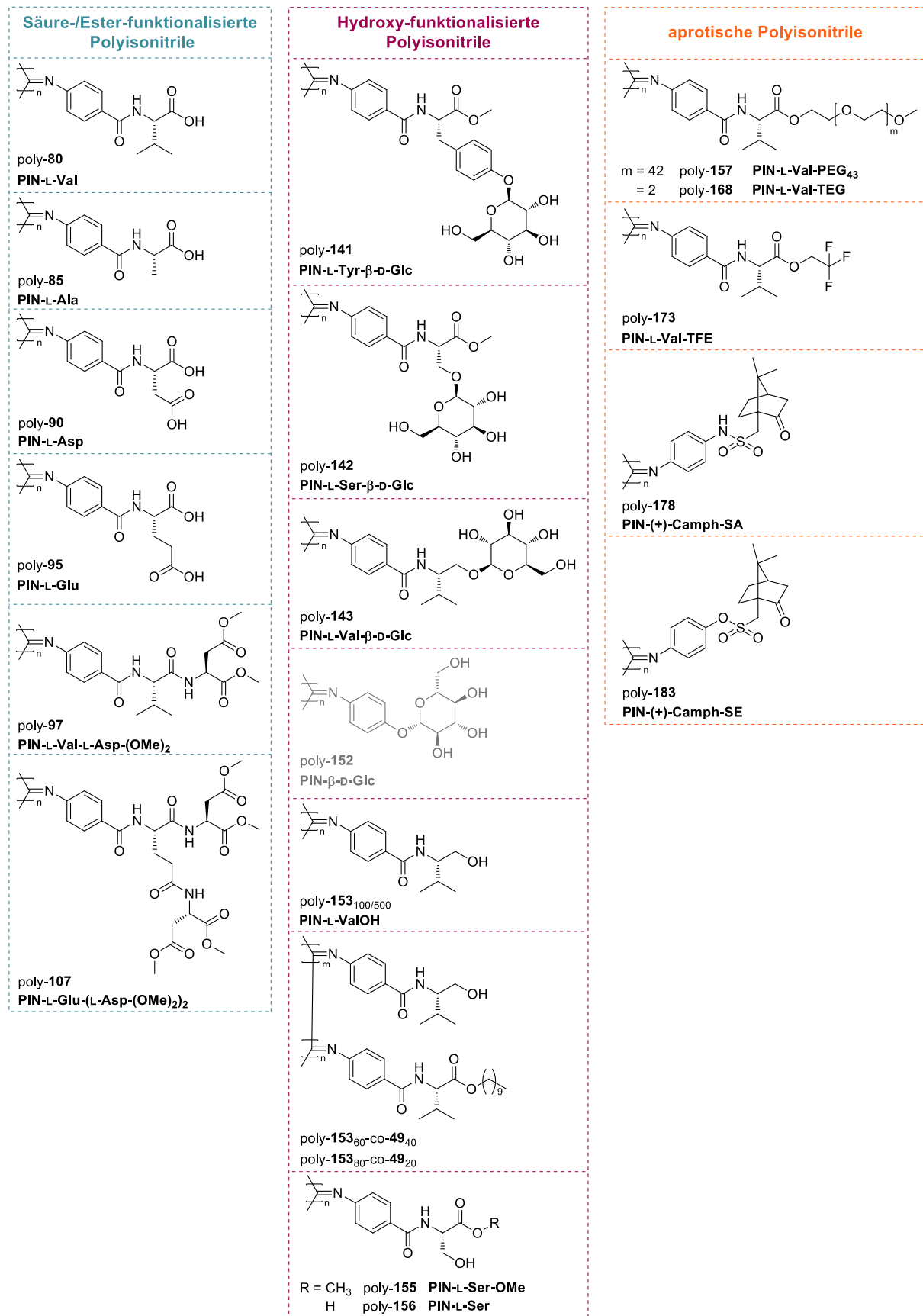


Abbildung 5.1: Darstellung aller im Rahmen dieser Dissertation erstmals hergestellten Polyarylisocyanide. Lediglich poly-152 war vor Beginn der Arbeiten bekannt.^[236]

5.1.1 Säure-/Ester-funktionalisierte Polyarylonitrile

Zu Beginn der Dissertation wurden Polyisocyanide entwickelt, deren DMSO-lösliche Eigenschaft mittels freier Säuregruppen in der Monomerseitenkette erzeugt werden sollte (Vgl. Abbildung 5.1, linke Spalte). Bei allen sechs hergestellten Säure- bzw. Ester-funktionalisierten Polymeren konnte gezeigt werden, dass sie nicht nur die gewünschte DMSO-Löslichkeit aufweisen, sondern auch stabile helikale Konformationen mit einem bevorzugten Drehsinn in Gegenwart des DMSOs einnehmen (Kapitel 4.1.2.1). Von diesen sechs Polymeren sind PIN-L-Ala poly-**85** und PIN-L-Asp poly-**90** von besonderem Interesse, da sie flüssigkristalline Phasen in reinem DMSO ausbilden und damit potentiell als Alignment-Medium geeignet waren. Im Falle des L-Alanin-basierten Polymers poly-**85** konnte zwar eine Enantiotopos-differenzierende Quadrupol-aufspaltung für das Lösungsmittel festgestellt werden, allerdings erwies sich die Wechselwirkung des Modellanalyten IPC mit dem Polymer als zu stark, weshalb keine RDCs gemessen werden konnten (Kapitel 4.2.2). Im Gegensatz dazu konnte jedoch erfolgreich demonstriert werden, dass mit dem L-Asparaginsäure-Polymer poly-**90** das erste LLC-Medium auf Basis helikal-chiraler Polymere hergestellt wurde, welches neben der flüssigkristallinen Eigenschaft eine hervorragende orientierende sowie enantiodifferenzierende Fähigkeit für IPC in reinem DMSO besitzt (Abbildung 5.2). Zudem wurde hierbei eine Konzentrations-abhängigkeit der Orientierung beobachtet, was im Vergleich zu anderen, bereits als Alignment-Medium eingesetzten Polyisocyaniden und Polyacetylenen in CDCl_3 einen neuen Befund darstellte (Kapitel 4.2.2). Damit wurde ein wesentliches Ziel dieser Arbeit erfolgreich erreicht. Allerdings gelang es nicht, die mit IPC erhaltenen Ergebnisse auf weitere Analyten zu übertragen.

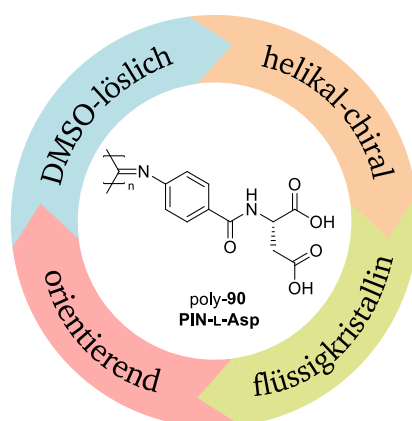


Abbildung 5.2: Darstellung des im Rahmen dieser Dissertation entwickelten L-Asp-Polymers poly-**90**, welches als DMSO-kompatibles LLC-Alignment-Medium erfolgreich eingesetzt werden konnte.

5.1.2 Hydroxy-funktionalisierte Polyarylonitrile

Aufgrund der Erfahrungen mit den Säure-funktionalisierten Polymeren wurde versucht, die DMSO-Löslichkeit mit weniger aciden, protischen Gruppen zu erzeugen. Damit verfolgte man insbesondere das Ziel, eine nicht all zu starke Wechselwirkung des Polymers mit den Analyten durch Reduktion der Acidität der löslichkeitsvermittelnden Gruppen zu erreichen. Somit ergab sich das Konzept, polyhydroxylierte Zuckerbausteine wie etwa β -D-Glucose für diese Zwecke einzusetzen (Kapitel 4.1.2.2).

Im Zuge dieser Arbeiten wurden drei literaturunbekannte glucosylierte Polymere hergestellt, die sich von L-Tyrosin (poly-**141**), L-Serin (poly-**142**) und von L-Valinol (poly-**143**) ableiten. Darüberhinaus wurden drei weitere hydroxylierte Polymere und Copolymere synthetisiert, von denen dem Valinolderivat poly-**153** eine besondere Bedeutung zukommt (Kapitel 4.1.2.2.4). Dieses weist eine stark ausgeprägte, helikale Konformation in DMSO aus und löst sich besonders schnell, allerdings konnte bei poly-**153** kein flüssigkristallines Verhalten beobachtet werden. Das interessanteste Polymer in dieser Serie stellt das glucosylierte Valinolderivat poly-**143** dar, welches oberhalb von etwa 14% eine LLC-Phase in DMSO ausbildet. Leider gelang es nicht, in dieser Phase RDCs für IPC zu messen, da die Analytsignale zu breit waren, um auswertbar zu sein.

5.1.3 Aprotische Polyarylonitrile

Da die Hydroxy-funktionalisierten Polymere die gewünschten Anforderungen nicht erfüllten, wurden neue Polyisocyanurate entwickelt, deren Seitenketten mit polar aprotischen Gruppen funktionalisiert wurden (Abbildung 5.1, rechte Spalte). Um DMSO-Löslichkeit zu erreichen, wurden unter anderem Ethylenglycol-Einheiten (Kapitel 4.1.2.3.1) und Sulfonsäure-Derivate (Kapitel 4.1.2.3.3) als löslichkeitsvermittelnde Gruppen in die Monomerseitenkette eingebaut. Leider wurde festgestellt, dass nahezu alle Polymere mit aprotischen Seitenketten nicht DMSO-löslich waren. Nur im Falle des pegylierten Polyisocyanurats (poly-**157**) war die DMSO-lösliche Eigenschaft gegeben, jedoch bildete es leider keine LLC-Phase in DMSO aus.

Aus den 19 unterschiedlichen Polyisocyanuraten wurden nur drei Polymere erhalten, bei denen eine hohe DMSO-Löslichkeit mit der flüssigkristallinen Eigenschaft vereint werden konnten. Im Hinblick auf die Eignung als Alignment-Medium zeichnete sich jedoch nur das L-Asparaginsäure-Polymer poly-**90** aus, dessen orientierende sowie enantiodifferenzierende Eigenschaften am Beispiel von IPC bestätigt wurden.

5.2 Ausblick

5.2.1 Einsatz der DMSO-unlöslichen Polyisocyanide als Alignment-Medien

Von den 19 synthetisierten Polymeren waren nur drei DMSO-unlöslich. Dabei handelte es sich um die L-Valin-basierten Polymere PIN-L-Val-TEG poly-**168** und PIN-L-Val-TFE poly-**173** sowie um das Campher-basierte Polymer PIN-(+)-Camph-SE poly-**183** (Kapitel 4.1.2.3). Alle erwähnten Polymere waren zwar DMSO-unlöslich, jedoch lösten sie sich gut in Chloroform und THF. Falls die Polymere nach dem *Annealing* eine helikale Konformation mit bevorzugtem Drehsinn aufweisen, könnten sie auf ihre flüssigkristallinen Eigenschaften und gegebenenfalls als Alignment-Medien für Chloroform- und THF-basierte Systeme getestet werden. Bei den L-Valin-basierten Polymeren würde sich der Vergleich mit dem bereits erfolgreich eingesetzten L-Valindodecylester-basierten Polymer poly-**49** anbieten (Vgl. Abbildung 2.24). Hierbei könnte untersucht werden, ob die unterschiedlichen, am Valin veresterten Seitenketten Unterschiede in der kritischen Konzentration sowie in den Orientierungseigenschaften verursachen.^[211-212] Im Falle von PIN-(+)-Camph-SE poly-**183** wäre der Einsatz als Alignment-Medium im Allgemeinen interessant, da das Polymer im Gegensatz zu den im AK REGGELIN etablierten Polyisocyaniden aufgrund der chiralen Campher-Einheit sowie der fehlenden Amidbindung am Aromaten sicherlich andere Eigenschaften aufweisen werden wird.

5.2.2 Potentielle Polymere mit DMSO-löslichen, helikal-chiralen und flüssigkristallinen Eigenschaften

Im Bereich der aprotischen Polyisocyanide wurden Polymere hergestellt, welche PEG-Einheiten in der Seitenkette tragen (Kapitel 4.1.2.3.1). Hierbei wurde PEG mit einer Kettenlänge von 3 bzw. 43 Wiederholungseinheiten verwendet. Das kurzkettige PEG, hier als TEG bezeichnet, reichte für die gewünschte DMSO-Löslichkeit im Polyisocyanid nicht aus, wohingegen beim langkettigen PEG dessen knäuelartige Überstruktur vermutlich dominierte, womit der stäbchenartige Mesogencharakter verloren ging. Aus diesem Grund könnte man versuchen, für das PEG eine mittlere Kettenlänge von 8-15 Wiederholungseinheiten zu wählen, sodass eine DMSO-Löslichkeit gewährleistet wäre, ohne dabei den helikalen Charakter des Polyisocyanidrückgrats zu verlieren.

Die Struktur des Camphersulfonamids erwies sich als vielversprechend. Anhand des hergestellten PIN-(+)-Camph-SA poly-**178** konnte gezeigt werden, dass das Strukturmotiv die löslichkeitsvermittelnde Eigenschaft mit der Chiralität vereint. In Anlehnung an das von DENG entwickelte Polyacetylen poly-**177** könnte das entsprechende Polyisocyanid poly-**189** hergestellt

werden, welches auf einem aliphatischen Polymerrückgrat basiert (Abbildung 5.3).^[261] Hierbei wird die Klasse der Polyisocyanide den Polyacetylenen vorgezogen, da sie aufgrund ihrer weniger dynamischen Struktur für die nötige Stabilität der helikalen Konformation sowie des Mesogencharakters in einer potentiellen LLC-Phase sorgen könnten.

Campher-basiertes Polyacetylen
nach DENG

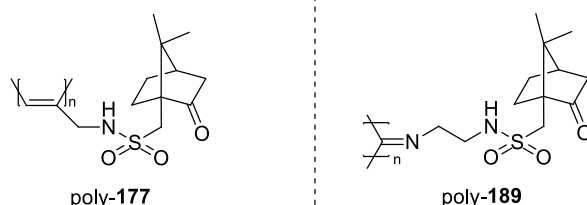
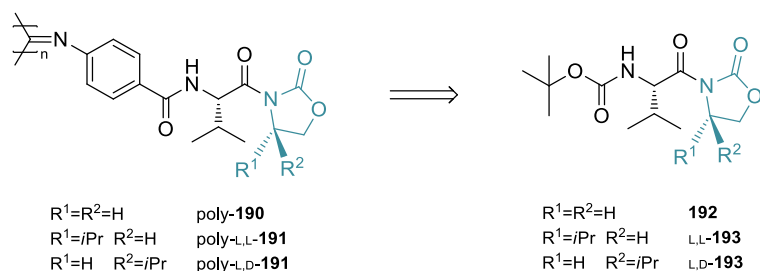


Abbildung 5.3: Potentielles aliphatisches Polyisocyanid poly-189 in Anlehnung an das Camphersulfonamid-basierte Polyacetylen poly-177.^[261]

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung anderer löslichkeitsvermittelnder Gruppen. Die gewünschte DMSO-Löslichkeit hängt sicher stark vom Dipolmoment der Gruppe ab. Je höher dieses ist, desto polarer und löslicher werden die entsprechenden Polymere. Auf der Suche nach Strukturen mit hohen Dipolmomenten wurde die Klasse der Oxazolidinone identifiziert. Als chiraler Induktor könnte erneut L-Valin eingesetzt werden, wodurch das gezeigte Polymer poly-190 resultieren würde (Schema 5.1). Die ungewöhnliche Struktur aus einem Amid und einem Carbamat, welches bei der Kupplung von L-Valin mit Oxazolidinon resultieren würde, ist in Form der Boc-geschützten Verbindung **192** bereits literaturbekannt, was eine erfolgreiche Synthese des Polymers poly-190 wahrscheinlich macht.^[268] Darüber hinaus könnte das Oxazolidinon auch als chirale Verbindung wie etwa poly-L,L-**191** und poly-L,D-**191** (in Anlehnung an das EVANS-Auxiliar) in beiden enantiomeren Formen eingesetzt werden (Schema 5.1). Hieraus ergäben sich interessante stereochemische Fragestellungen in Bezug auf das Wechselspiel der stereogenen Elemente (helikale Chiralität und zweifache Zentrochiralität) hinsichtlich der Enantiodifferenzierung einer potentiellen Phase. Da die stereogenen Zentren von Carbonylgruppen flankiert sind, kann dort davon ausgegangen werden, dass insbesondere H-Brücken-donierende Analyten beeinflusst werden.

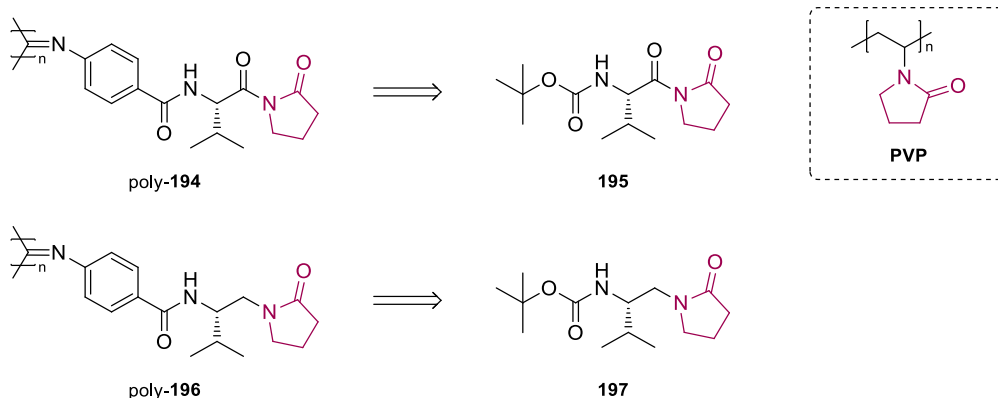
Polyisonitril basierend auf Oxazolidinon



Schema 5.1: Potentielle Polyisonitrile mit einer Oxazolidinon-Einheit poly-**190**, poly-L,L-**191** und poly-L,D-**191**.

Eine strukturell ähnliche Gruppe stellt die Klasse der Pyrrolidone dar, welche auch als γ -Lactame bezeichnet werden. In diesem Zusammenhang gibt es das von der BASF entwickelte, wasserlösliche Polyvinylpyrrolidon (PVP), welches in vielen Industrien wie z.B. Pharma, Waschmittel und Kosmetik verwendet wird.^[269] Das hydrophile Verhalten der Pyrrolidon-Einheit könnte ebenfalls auf ein Polyisonitril übertragen werden. In Kombination mit L-Valin als chiralem Induktor könnte das Polymer poly-**194** hergestellt werden, welches die gewünschten Anforderungen erfüllen könnte (Schema 5.2). Auch in diesem Fall ist die Verknüpfung der L-Valin-Einheit mit dem Pyrrolidon zum diacylierten Amid **195** bereits bekannt, welche als Vorstufe zu poly-**194** dienen könnte.^[270] Schließlich könnte man auch das reduzierte Pyrrolidon, z.B. poly-**196**, einsetzen. Diese Maßnahme stellt eine Alternative dar, für den Fall, dass sich die Imid-Teilstruktur (Aza-Analogon eines Anhydrids) in poly-**196** als zu hydrolyselabil herausstellen sollte (Schema 5.2).

Polyisonitril basierend auf Pyrrolidon



Schema 5.2: Potentielle Polyisonitrile mit einer Pyrrolidon-Einheit poly-**194** und poly-**196**.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Edukte und Reagenzien: Alle verwendeten Edukte und Reagenzien wurden von verschiedenen Händlern wie *Sigma-Aldrich*, *Acros Organics*, *Carbolution*, *Fluka*, *Grüssing*, etc. kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Wasserfreie Lösungsmittel: THF und Toluol wurden über Natrium/Benzophenon, DCM, Chloroform und Triethylamin über CaH_2 getrocknet und vor jeder Verwendung abdestilliert. Wasserfreies DMSO wurde als Septenflasche (*AcroSeal*TM), unter Inertgas-Atmosphäre über Molsieb gelagert, von der Firma *Acros Organics* erworben.

Schutzgas: Als Schutzgas wurde Argon der Qualität 4.8 verwendet. Durch Leiten über Cu_2O sowie über KOH, Blaugel, Phosphorpentoxid mit Indikator *Sicapent*[®] und Molsieb (4Å) wurde das Argon-Gas von Sauerstoff und Wasser befreit.

Dünnschichtchromatographie (DC): Qualitative Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgelfertigplatten SilG/UV₂₅₄ (Schichtdicke: 0.2 mm) der Firma *Machery Nagel & Co.*, Düren, durchgeführt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm), anschließend durch Behandlung der DC-Platten mit einer 1%igen KMnO_4 -Lösung und durch Entwicklung mithilfe einer Heißluftpistole. Zur Detektion von (primären) Aminen wurde eine wässrige Ninhydrin-Lösung eingesetzt.

Flash-Säulenchromatographie: Für die säulenchromatographische Aufreinigung wurden Apparaturen der Firma *Glasgerätebau Ochs GmbH* eingesetzt. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (0.015-0.04 mm) der Firma *Merck* verwendet, welches vor jeder säulenchromatographischen Anwendung durch Spülen mit Methanol, Ethylacetat und Petrolether konditioniert wurde. Die Chromatographie erfolgte bei einem Druck von ca. 2.0 bar.

Dialyse: Als Dialyseschlauch wurde eine wasserkompatible Cellulose-Membran *ZelluTrans* der Firma *Carl Roth GmbH* mit einer Ausschlussgrenze von 3500 g/mol (Flachbreite: 46 mm, Wandstärke: 28 µm, Durchmesser (trocken: 29.3 mm) verwendet.

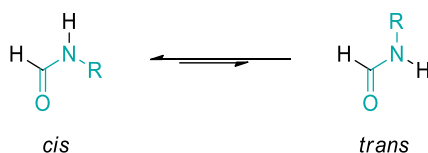
Kernresonanzspektroskopie (NMR): NMR-Spektren wurden an den Spektrometern Avance II 300 MHz (AC300), Avance III 300 MHz (AR300) und DRX 500 MHz (DRX500+502) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mithilfe der Software TopSpin (Version 4.0.6) der Firma *Bruker*. Das verwendete Lösungsmittel, die Messfrequenz und die Messtemperatur sind den NMR-Daten in Klammern vorangestellt. Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben. Die Spektren wurden auf das entsprechende (Rest-) Signal des verwendeten Lösungsmittels referenziert^[271]:

CDCl₃: $\delta(^1\text{H})=7.26 \text{ ppm}$, $\delta(^{13}\text{C})=77.16 \text{ ppm}$

DMSO-d₆: $\delta(^1\text{H})=2.50 \text{ ppm}$, $\delta(^{13}\text{C})=39.52 \text{ ppm}$

Die Feinstrukturen der Signale sind wie folgt angegeben: „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplett, „q“ für Quartett, „m“ für Multiplett, etc.. Pseudomultiplizitäten sind in Anführungszeichen gesetzt. Bei breiten Signalen ist der Feinstrukturangabe ein „b“ vorangestellt. Die Lage der ¹³C-Signale wurde aus den protonenbreitbandentkoppelten Spektren ermittelt und die Zuordnung dieser erfolgte mithilfe von DEPT- und 2D-Spektren (HSQC, HMBC). Falls eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht möglich war, ist eine Liste der beobachteten Signale angegeben.

Im Falle von monosubstituierten Formamiden wurden die Signale entweder dem stabileren *cis*-Konformeren (c, relativ zum O-Atom der Carbonylgruppe) oder dem *trans*-Konformeren (t) zugeordnet.^[229]



Die Messungen aller, für die RDC-basierte Methode relevanten, isotropen sowie anisotropen Proben wurden am Spektrometer DRX 500 MHz (DRX502) der Firma *Bruker*, ausgestattet mit einem 5mm TBI Tripelresonanz-Messkopf (mit x-Kanal und z-Gradienten) sowie einer BCU-X und B-VT 3000 Einheit (Temperaturregelung), durchgeführt. Die Spektren wurden ohne Rotation aufgenommen. Als NMR-Röhrchen wurde das Modell 508-UP-7 der Firma *Norell*® verwendet.

Massenspektrometrie (MS): Die MS-Spektren wurden an den Spektrometern Impact II (ESI, APCI) der Firma *Bruker Daltonik* und Finnigan MAT 95 (EI) der Firma *Finnigan MAT* aufgenommen.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR): Die IR-Spektren wurden am Spektrometer vom Typ Paragon 1000 PC oder Spectrum Two (ATR) der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Zur Messung der Proben wurden diese entweder als KBr-Presslinge präpariert oder direkt auf dem ATR-Kristall (Diamant) aufgetragen und mit einem Druckhebel angeedrückt.

Elementaranalyse (EA): Elementaranalysen (C-, H- und N-Gehalt als Massenanteil) wurden mithilfe des Apparats Vario EL III der Firma *Elementar* durchgeführt.

Schmelzpunkte (Smp.): Die Schmelzpunkte wurden mithilfe der Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur SMP10 der Firma *Stuart*TM bestimmt und sind unkorrigiert.

Drehwerte (ORD): Die Drehwerte wurden mithilfe des Polarimeters MCP 300 der Firma *Anton Paar* bei einer Wellenlänge von 589 nm, 579 nm, 546 nm, 436 nm, 405 nm und 365 nm bestimmt. Alle Messungen erfolgten in einer 1 dm Küvette bei einer Temperatur von 20°C in den angegebenen abs. Lösungsmitteln. Die Probenkonzentration betrug $c = 1.0 \cdot 10^{-2}$ g/mL bzw. $0.5 \cdot 10^{-2}$ g/mL (30 mg bzw. 15 mg in 3 mL) bei niedermolekularen Verbindungen und $c = 0.1 \cdot 10^{-2}$ g/mL (3 mg in 3 mL) bei Polymeren. Die spezifischen Drehwerte wurden vom Apparat, nach Angabe der Konzentration (Einheit 10^{-2} g/mL), als Mittelwert einer Doppelbestimmung ausgegeben.

CD-Spektroskopie (CD): Die CD-Spektren wurden am Spektrometer J-810 der Firma *JASCO* mit einem angeschlossenen Peltier-Element PTC-423S/15 (Temperaturregelung) aufgenommen. Alle Messungen erfolgten in einer 0.1 cm Quarzküvette bei einer Temperatur von 20°C in den angegebenen abs. Lösungsmitteln. Zur Akquisition wurde die Software Spectra Manager (Version 1.54.03, Windows 95/NT) der Firma *JASCO* verwendet. Es wurde eine Messrate von 200 nm/min und eine zehnfache Akkumulation der Messung eingestellt. Die Probenkonzentration betrug in der Regel $c = 0.1$ mg/mL (5 mg in 50 mL). Das CD-Signal wird als Elliptizität θ in Abhängigkeit der Wellenlänge erhalten und wurde gemäß Gleichung (12) in die molare Elliptizität $[\theta]$ umgerechnet:

$$[\theta] = \frac{\theta \cdot M}{10 \cdot c \cdot d} \quad (12)$$

$[\theta]$: molare Elliptizität [$\text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$]

θ : Elliptizität [mdeg]

c : Konzentration der Polymerlösung [$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$]

d : Schichtdicke der Küvette [cm]

M : molare Masse (der Wiederholungseinheit bzw. als molar gewichtetes Mittel der eingesetzten Molmassen bei Copolymeren) [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]

UV-Spektroskopie: Die UV-Spektren wurden gleichzeitig zu den CD-Spektren (s. CD-Spektroskopie für exp. Details) aufgenommen. Das UV-Signal wird als Absorption A in Abhängigkeit der Wellenlänge erhalten und wurde nach dem LAMBERT-BEER'schen-Gesetz (13) in den molaren Absorptionskoeffizienten ε umgerechnet:

$$\varepsilon = \frac{A \cdot M}{c \cdot d} \quad (13)$$

ε : molarer Absorptionskoeffizient [$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$]

A: Absorption

c: Konzentration der Polymerlösung [$\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$]

d: Schichtdicke der Küvette [cm]

M: molare Masse (der Wiederholungseinheit bzw. als molar gewichtetes Mittel der eingesetzten Molmassen bei Copolymeren) [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]

Gelpermeationschromatographie (GPC): Für die GPC-Messungen in DMSO wurden GRAM VS als Vorsäule und GRAM Linear 10 HS (Partikelgröße von $10 \mu\text{m}$) als Säule der Firma *Polymer Standards Service GmbH* (PSS) mit einer Ausschlussgrenze von $>1.000.000 \text{ g/mol}$ eingesetzt. Es wurde die HPLC-Pumpe 1200 Agilent RID 35 Grad mit angeschlossenem RI-Detektor der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Die Messungen erfolgten bei 25°C mit einer Flussrate von 0.5 mL/min in DMSO (5 g/L LiBr). Zur Probenvorbereitung wurden in der Regel 3 mg Polymer in 1 mL DMSO gelöst. Zur Kalibrierung wurden PMMA-Standards der Firma *PSS GmbH* eingesetzt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mithilfe der Software PSS WinGPC Unichrom (Build 4815) der Firma *PSS GmbH*.

Für die GPC-Messungen in THF wurden zwei Säulen MZ-Gel Sdplus der Porositäten 10^3 \AA und 10^5 \AA mit einer Ausschlussgrenze von 70.000 g/mol und $4.000.000 \text{ g/mol}$ der Firma *MZ-Analysentechnik* eingesetzt. Es wurde eine HPLC-Pumpe mit angeschlossenem UV-Detektor UV975 (254 nm) der Firma *JASCO* verwendet. Die Messungen erfolgten bei 30°C mit einer Flussrate von 1.0 mL/min in THF ($0.1\% \text{ w/w TBAB}$ und ein Tropfen Toluol pro 10 mL Lösungsmittel als interner Standard). Zur Probenvorbereitung wurden in der Regel 2 mg Polymer in 1 mL THF gelöst. Zur Kalibrierung wurden PS-Standards der Firma *Machery Nagel & Co.* eingesetzt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mithilfe der Software PSS WinGPC Unity (Build 5403) der Firma *PSS GmbH*.

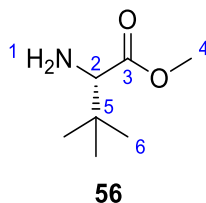
Chirale Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Für die HPLC-Messungen wurde eine HPLC-Pumpe mit angeschlossenem UV-Detektor UV975 (254 nm) der Firma *JASCO* verwendet. Als chirale Säule wurde entweder die Chiralpak IC-Säule (250x4.6 mm, 5 μ m) oder die Chiralcel OD-H-Säule (250x4.6 mm, 5 μ m) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* (über die Firma *MZ-Analysentechnik*) eingesetzt. Als Eluent wurde ein Gemisch aus *n*-Hexan und *iso*-Propanol in einem Verhältnis von 80:20 verwendet.

RDC-Analysen: Zur Auswertung der aus den CLIP-NMR-Spektren extrahierten RDC-Daten wurde das Programm ConArch⁺ verwendet.^[73-74] Alle für die Analyse eingesetzten Daten, Strukturkoordinaten von IPC und experimentell bestimmten Kopplungen, sind im Anhang (Tabelle 8.1-8.3) angegeben. Als Inputfehler für die RDCs wurde 0.5 Hz angenommen.

Laborjournalnummern: Die Laborjournalnummern (JH-###) sind den Versuchen zugeordnet.

6.2 Synthese niedermolekularer Verbindungen

6.2.1 Synthese von L-*tert*-Leucinmethylester **56**

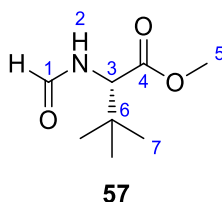


In Anlehnung an die Literatur^[272] werden 10.26 g (78.24 mmol, 1.00 Äq.) L-*tert*-Leucin **55** in 80 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 9.0 mL (124.06 mmol, 1.59 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen, vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden zunächst getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **56** wird als leicht gelbes Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[273] (JH-105)

Ausbeute: 56% (6.35 g, 43.76 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 3.67 (s, 4-H₃), 3.12 (s, 2-H), 1.44 (s, 1-H₂), 0.93 (s, 6-H₉) ppm.

6.2.2 Synthese von N-Formyl-L-*tert*-Leucinmethylester **57**



In Anlehnung an die Literatur^[274] werden 2.64 g (18.20 mmol, 1.00 Äq.) L-*tert*-Leucinmethylester **56** und 15.00 mL (0.40 mol, 21.85 Äq.) konz. Ameisensäure in einem Kolben mit aufgesetztem Dimrothkühler vorgelegt. Die Lösung wird auf 90°C erhitzt und für 3 Tage gerührt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingedunstet. Das Produkt **57** wird als

farbloser kristalliner Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[215] (JH-072)

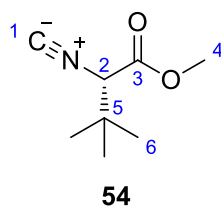
Ausbeute: 72% (2.25 g, 12.97 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 8.21 (s, 1-H_{cis}), 7.95 (d, 1-H_{trans}), 6.47 (brs, 2-H), 4.52 (d, 3-H), 3.70 (s, 5-H₃), 0.95 (s, 7-H₉) ppm.

³J_{2,3} = 9.7 Hz, ³J_{1trans,2} = 11.7 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): δ = 171.8 (4-C_{cis}), 170.6 (4-C_{trans}), 163.9 (1-C_{trans}), 161.1 (1-C_{cis}), 63.8 (5-C_{trans}), 58.6 (5-C_{cis}), 52.0 (3-C_{trans}), 52.0 (3-C_{cis}), 34.8 (6-C), 26.6 (7-C_{cis}), 26.3 (7-C_{trans}) ppm.

6.2.3 Synthese von (S)-2-Isonitrilo-3,3-Dimethylbutansäuremethylester **54**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden unter Schlenkbedingungen 2.66 g (15.37 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Formyl-*L*-*tert*-Leucinmethylester **57** in 30 mL abs. DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 7.0 mL (50.51 mmol, 3.29 Äq.) abs. Triethylamin und dann langsam 1.45 mL (15.61 mmol, 1.02 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei orange werdende Suspension wird für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf eine Kieselgelfritte gegeben und das Produkt mit DCM eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt **54** als gelbe, stechend riechende Flüssigkeit erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[215] (JH-107)

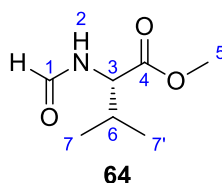
Ausbeute: 92% (2.19 g, 14.02 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 3.97 (s, 2-H), 3.78 (s, 4-H₃), 1.07 (s, 6-H₉) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): δ = 166.4 (3-C), 160.2 (1-C), 66.5 (t, 2-C), 52.8 (4-C), 35.2 (5-C), 26.2 (6-C) ppm.

³J_{2,N} = 7.3 Hz.

6.2.4 Synthese von *N*-Formyl-L-Valinmethylester **64**



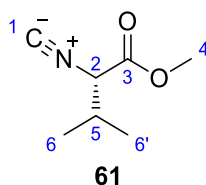
Gemäß der Literatur^[218] werden 5.02 g (29.94 mmol, 1.00 Äq.) L-Valinmethylesterammoniumchlorid **62** in 40 mL (0.40 mol, 21.85 Äq.) Trimethylorthoformiat **63** in einem Kolben mit aufgesetztem Dimrothkühler vorgelegt. Die Lösung wird für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Das Produkt **64** wird als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[218] (JH-117)

Ausbeute: 98% (4.68 g, 29.40 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 8.24 (s, 1-H_{cis}), 7.98 (d, 1-H_{trans}), 6.27 (brs, 2-H), 4.64 (dd, 3-H), 3.74 (s, 5-H₃), 2.18 (m, 6-H), 0.94 (d, 7'-H₃), 0.90 (d, 7-H₃) ppm.

³J_{2,3} = 9.7 Hz, ³J_{1cis,2cis} = 11.6 Hz.

6.2.5 Synthese von (*S*)-2-Isonitrilo-3-Methylbutansäuremethylester **61**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden unter Schlenkbedingungen 4.01 g (25.16 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Formyl-L-Valinmethylester **64** in 40 mL abs. DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zum Gemisch werden erst 12.0 mL (86.57 mmol, 3.44 Äq.) abs. Triethylamin und dann vorsichtig 2.5 mL (26.90 mmol, 1.07 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei rot werdende Suspension wird für 23 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch auf eine Kieselgelfritte gegeben und das Produkt mit DCM eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt **61** als gelbe, stechend riechende Flüssigkeit erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[219] (JH-118)

Ausbeute: 86% (3.03 g, 21.44 mmol)

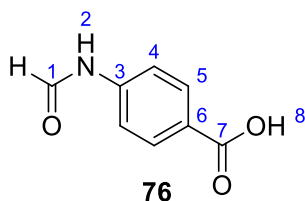
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 4.16 (d, 2-H), 3.80 (s, 4-H₃), 2.32 (m, 5-H), 1.09 (d, 6'-H₃), 0.99 (d, 6-H₃) ppm.

³J_{2,5} = 4.2 Hz, ³J_{5,6} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): δ = 167.0 (3-C), 160.6 (1-C), 63.0 (t, 2-C), 53.2 (4-C), 31.3 (5-C), 19.4 (6'-C), 16.8 (6-C) ppm.

³J_{2,N} = 7.2 Hz.

6.2.6 Synthese von 4-Formamidobenzoessäure **76**



In Anlehnung an die Literatur^[274] werden 14.63 g (106.68 mmol, 1.00 Äq.) 4-Aminobenzoessäure **68** und 80 mL (2.12 mol, 19.90 Äq.) konz. Ameisensäure in einem Kolben mit aufgesetztem Dimrothkühler vorgelegt. Die Lösung wird auf 90°C erhitzt und für 18 h gerührt. Anschließend wird der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, mehrmals mit dest. Wasser und PE gewaschen und am Rotationsverdampfer getrocknet. Das Produkt **76** wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[223] (JH-136)

Ausbeute: 93% (16.39 g, 99.22 mmol)

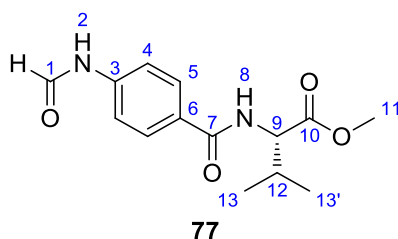
R_f (EE): 0.65

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 12.73 (brs, 8-H), 10.48 (s, 2-H_{cis}), 10.41 (d, 2-H_{trans}), 8.95 (d, 1-H_{trans}), 8.33 (d, 1-H_{cis}), 7.89 (d, 5-H_{cis}), 7.68 (d, 4-H_{cis}), 7.29 (d, 4-H_{trans}) ppm.

³J_{1trans,2trans} = 10.4 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 8.8 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, 300 K): δ = 166.9 (7-C), 162.6 (1-C_{trans}), 160.1 (1-C_{cis}), 142.6 (3-C_{trans}), 142.2 (3-C_{cis}), 130.9 (5-C_{trans}), 130.5 (5-C_{cis}), 125.6 (6-C_{cis}), 125.5 (6-C_{trans}), 118.6 (4-C_{cis}), 116.4 (4-C_{trans}) ppm.

6.2.7 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinmethylester **77**



Unter Schlenkbedingungen werden 7.28 g (44.08 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** und 7.39 g (44.08 mmol, 1.00 Äq.) L-Valinmethylesterammoniumchlorid **62** in 120 mL abs. DCM vorgelegt. Zur Suspension werden 9.1 mL (65.39 mmol, 1.48 Äq.) abs. Triethylamin gegeben. Nach Abkühlen auf 0°C werden 10.14 g (52.89 mmol, 1.20 Äq.) EDC-HCl portionsweise hinzugegeben. Die entstehende Lösung wird für 17 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung jeweils einmal mit dest. Wasser, 1N Salzsäure und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **77** wird als farbloser Feststoff erhalten. (JH-119)

Ausbeute: 82% (10.00 g, 35.95 mmol)

R_f (EE): 0.60

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 10.43 (s, 2-H_{cis}), 10.35 (d, 2-H_{trans}), 8.94 (d, 1-H_{trans}), 8.49 (d, 8-H), 8.33 (d, 1-H_{cis}), 7.88 (d, Σ 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 7.67 (d, 4-H_{cis}), 7.29 (d, 4-H_{trans}), 4.28 („t“, 9-H), 3.65 (s, 11-H₃), 2.18 (m, 12-H), 0.98 (d, 13'-H₃), 0.93 (d, 13-H₃) ppm.

³J_{1cis,2cis} = 1.5 Hz, ³J_{1trans,2trans} = 10.9 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 8.7 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.6 Hz, ³J_{8,9} = 7.8 Hz, ³J_{9,12} = 7.6 Hz, ³J_{12,13} = 6.7 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 172.4 (10-C), 166.3 (7-C_{cis}), 166.2 (7-C_{trans}), 162.6 (1-C_{trans}), 160.0 (1-C_{cis}), 141.3 (3-C_{trans}), 141.0 (3-C_{cis}), 129.2 (5-C_{trans}), 128.7 (5-C_{cis}), 128.6 (6-C_{trans}), 118.3 (4-C_{cis}), 116.3 (4-C_{trans}), 58.6 (9-C), 51.6 (11-C), 29.5 (12-C), 19.2 (13'-C), 19.1 (13-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3307 (N-H), 1746 (C=O, Ester), 1678 (C=O, Amid), 1634 (arom.), 1510, 1177 (C-O, Ester), 1143, 836, 766 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 278 (2, $[M]^+$), 219 (12, $[C_{12}H_{15}N_2O_2]^+$), 164 (33, $[C_8H_8N_2O_2]^+$), 148 (100, $[C_8H_6NO_2]^+$), 120 (13.5, $[C_7H_6NO]^+$), 92 (13, $[C_6H_6N]^+$), 65 (14, $[C_5H_5]^+$).

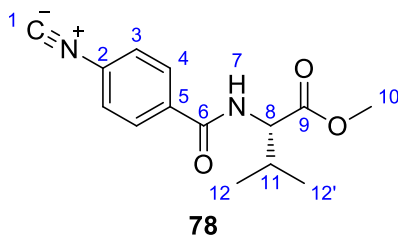
EI-HRMS m/z ($C_{14}H_{18}N_2O_4$): berechnet: 278.1261 $[M]^+$
 gefunden: 278.1262 $[M]^+$

EA ($C_{14}H_{18}N_2O_4$): berechnet: C: 60.42 H: 6.52 N: 10.07
 gefunden: C: 60.22 H: 6.60 N: 9.96

Smp. = 133°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = +36.29$; $[\alpha]_{579}^{20} = +38.60$; $[\alpha]_{546}^{20} = +46.85$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +98.72$; $[\alpha]_{405}^{20} = +128.28$; $[\alpha]_{365}^{20} = +210.01$

6.2.8 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinmethylester **78**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 2.00 g (7.19 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamido-benzoyl)-L-Valinmethylester **77** in 20 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 8.0 mL (57.49 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 1.35 mL (14.37 mmol, 2.01 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Suspension wird für 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird die entstehende Lösung vorsichtig mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden zunächst getrennt und die wässrige Phase wird noch einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:2) aufgereinigt. Das Produkt **78** wird als dunkelgrünes Öl erhalten. (JH-090, JH-330, JH-379)

Ausbeute: 80% (1.48 g, 5.68 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 303 K): δ = 7.83 (d, 4-H₂), 7.43 (d, 3-H₂), 6.70 (d, 7-H), 4.73 (dd, 8-H), 3.76 (s, 10-H₃), 2.26 (m, 11-H), 0.99 (d, 12'-H₃), 0.97 (d, 12-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.6 Hz, ³J_{7,8} = 8.3 Hz, ³J_{8,11} = 4.9 Hz, ³J_{12,13} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 303 K): δ = 172.5 (9-C), 166.8 (1-C), 165.7 (6-C), 135.0 (5-C), 129.1 (2-C), 128.5 (4-C), 126.7 (3-C), 57.8 (8-C), 52.4 (10-C), 31.6 (11-C), 19.1 (12'-C), 18.1 (12-C) ppm.

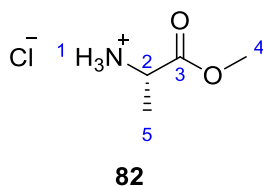
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302 (N-H), 2123 (-N≡C), 1737 (C=O, Ester), 1640 (arom.), 1528, 1496, 1206, 1155, 855, 764 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 260 (0.1, [M]⁺), 201 (46.5, [C₁₂H₁₃N₂O]⁺), 130 (100, [C₈H₄NO]⁺), 102 (42.5, [C₇H₄N]⁺).

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃):	berechnet:	261.1234 [M+H] ⁺
	gefunden:	261.1233 [M+H] ⁺

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = +28.67$; $[\alpha]_{579}^{20} = +32.09$

6.2.9 Synthese von L-Alaninmethylesterammoniumchlorid **82**



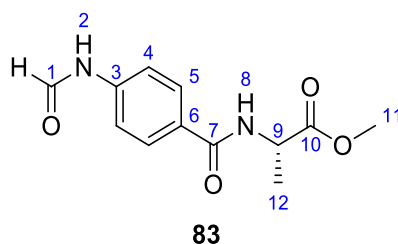
Angelehnt an die Literatur^[272] werden 20.00 g (224.48 mmol, 1.00 Äq.) L-Alanin **81** in 250 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 22.0 mL (303.27 mmol, 1.35 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzugegotropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingengt. Um das überschüssige Thionylchlorid vollständig zu entfernen, wird der Rückstand mehrmals in Toluol suspendiert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **82** wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[224] (JH-292)

Ausbeute: quantitativ (31.39 g, 224.92 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 8.73 (brs, 1-H₃), 4.02 (q, 2-H), 3.72 (s, 4-H₃), 1.43 (d, 5-H₃) ppm.

³J_{2,5} = 7.2 Hz.

6.2.10 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Alaninmethylester **83**



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 2.50 g (15.14 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 60 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 3.19 g (16.65 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl und 2.25 g (16.65 mmol, 1.10 Äq.) HOBT gegeben und für 3 h gerührt. Anschließend werden 2.11 g (15.14 mmol, 1.00 Äq.) L-Alaninmethylesterammoniumchlorid **82** und 3.4 mL (30.92 mmol, 2.04 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben und für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:6) aufgereinigt, wobei das Produkt **83** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-293, **JH-298**)

Ausbeute: 96% (3.62g, 14.47 mmol)

R_f (EE): 0.44

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 10.39 (s, 2-H_{cis}), 10.33 (d, 2-H_{trans}), 8.93 (d, 1-H_{trans}), 8.66 (d, 8-H), 8.33 (d, 1-H_{cis}), 7.87 (d, Σ 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 7.67 (d, 4-H_{cis}), 7.29 (d, 4-H_{trans}), 4.47 (p, 9-H), 3.64 (s, 11-H₃), 1.40 (d, 12-H₃) ppm.

³J_{1cis,2cis} = 1.4 Hz, ³J_{1trans,2trans} = 10.9 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 8.6 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.4 Hz, ³J_{8,9} = 6.9 Hz, ³J_{9,12} = 7.4 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 173.2 (10-C), 165.6 (7-C_{cis}), 165.5 (7-C_{trans}), 162.5 (1-C_{trans}), 159.9 (1-C_{cis}), 141.3 (3-C_{trans}), 141.0 (3-C_{cis}), 129.0 (5-C_{trans}), 128.6 (6-C_{cis}), 128.5 (5-C_{cis}), 118.4 (4-C_{cis}), 116.3 (4-C_{trans}), 51.8 (11-C), 48.2 (9-C), 16.7 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3354, 3303 (N-H), 17401 (C=O, Ester), 1682 (C=O, Amid), 1630 (arom.), 1523, 1218, 1169 (C-O, Ester), 853 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 250 (6, $[\text{M}]^+$), 191 (33, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 148 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 120 (9, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$), 92 (9, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 65 (10, $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$).

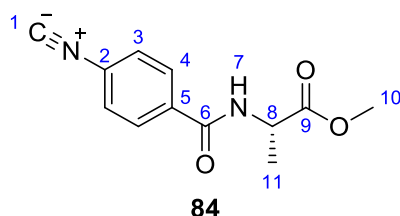
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$):
berechnet: 250.0948 $[\text{M}]^+$
gefunden: 250.0945 $[\text{M}]^+$

EA ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$):
berechnet: C: 57.59 H: 5.64 N: 11.19
gefunden: C: 57.29 H: 5.60 N: 11.44

Smp. = 145°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = +32.79$; $[\alpha]_{579}^{20} = +34.67$; $[\alpha]_{546}^{20} = +43.00$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +93.72$; $[\alpha]_{405}^{20} = +122.94$; $[\alpha]_{365}^{20} = +204.98$

6.2.11 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Alaninmethylester **84**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 2.50 g (9.99 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamido-benzoyl)-L-Alaninmethylester **83** in 70 mL THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 11.1 mL (80.08 mmol, 8.01 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 2.8 mL (30.13 mmol, 3.02 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Suspension wird für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird der wässrige Rückstand zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit dest. Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **84** als hellbeiger Feststoff erhalten wird. (JH-296, JH-299)

Ausbeute: 71% (1.63 g, 7.02 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.57

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 303 K): δ = 8.97 (s, 7-H), 7.99 (d, 4- H_2), 7.68 (d, 3- H_2), 4.49 (p, 8-H), 3.65 (s, 10- H_3), 1.41 (s, 11- H_3) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $^3J_{7,8}$ = 6.5 Hz, $^3J_{8,11}$ = 7.3 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 303 K): δ = 172.9 (9-C), 165.8 (1-C), 164.8 (6-C), 134.6 (5-C), 129.0 (4-C), 127.9 (2-C), 126.4 (3-C), 51.9 (10-C), 48.4 (8-C), 16.6 (11-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302 (N-H), 2133 ($-\text{N}\equiv\text{C}$), 1744 (C=O, Ester), 1641 (arom.), 1543, 1340, 1217, 1169 (C-O, Ester), 854 cm^{-1} .

$\text{EI-MS } m/z$ (%): 232 (2.5, $[\text{M}]^+$), 173 (67, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$), 130 (100, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}]^+$), 102 (42.5, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

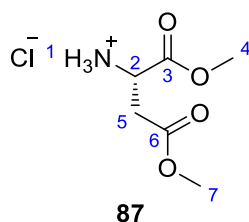
$\text{EI-HRMS } m/z$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$):	berechnet:	232.0842 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	232.0842 $[\text{M}]^+$

$\text{EA } (\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3)$:	berechnet:	C: 62.06	H: 5.21	N: 12.06
	gefunden:	C: 61.98	H: 5.13	N: 11.96

$\text{Smp.} = 114^\circ\text{C}$

$\text{ORD } (c = 0.5, \text{DMSO})$:	$[\alpha]_{589}^{20} = +20.29$;	$[\alpha]_{579}^{20} = +22.06$;	$[\alpha]_{546}^{20} = +27.38$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = +56.92$;	$[\alpha]_{405}^{20} = +71.30$;	$[\alpha]_{365}^{20} = +114.83$

6.2.12 Synthese von L-Asparaginsäuredimethylesterammoniumchlorid **87**



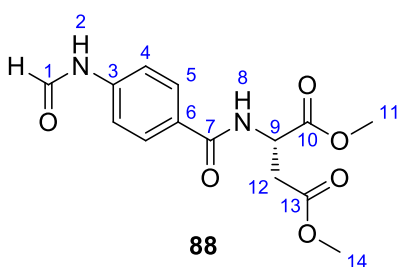
Gemäß der Literatur^[272] werden 10.00 g (75.13 mmol, 1.00 Äq.) L-Asparaginsäure **86** in 250 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 17.0 mL (234.34 mmol, 3.12 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 7 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Lösung am Rotationsverdampfer auf etwa 20 mL an Volumen reduziert, mit demselben Volumen an Diethylether überschichtet und ins Eisfach gestellt. Das Produkt **87** fällt in Form von farblosen, nadelförmigen Kristallen aus, welche abfiltriert und getrocknet werden. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[228] (JH-195)

Ausbeute: 96% (14.26 g, 72.15 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 8.88 (brs, 1-H₃), 4.30 („t“, 2-H), 3.72 (s, 4-H₃), 3.64 (s, 7-H₃), 3.05 (dd, 5-H₂) ppm.

³J_{2,5} = 5.4 Hz.

6.2.13 Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester **88**



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 3.00 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 90 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 4.18 g (21.80 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl und 2.70 g (19.98 mmol, 1.10 Äq.) HOBT gegeben und für 4 h gerührt. Anschließend werden 3.59 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) L-Asparaginsäuredimethylesterammoniumchlorid **87** und 4.0 mL (36.33 mmol, 2.00 Äq.) N-Methylmorpholin hinzugegeben und für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Reaktionslösung im

Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:5) aufgereinigt, wobei das Produkt **88** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-147, **JH-159**, JH-248)

Ausbeute: 95% (5.30 g, 17.19 mmol)

R_f (EE): 0.51

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.42 (s, 2- H_{cis}), 10.35 (d, 2- H_{trans}), 8.93 (d, 1- H_{trans}), 8.81 (d, 8-H), 8.33 (d, 1- H_{cis}), 7.83 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.68 (d, 4- H_{cis}), 7.29 (d, 4- H_{trans}), 4.84 („q“, 9-H), 3.64 (s, 11- H_3), 3.62 (s, 14- H_3), 2.95 (dd, 12- H_b), 2.83 (dd, 12- H_a) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.6$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.9$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.7$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.6$ Hz, $^3J_{9,12} = 6.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 171.3 (10-C), 170.6 (13-C), 165.6 (7- C_{cis}), 165.5 (7- C_{trans}), 162.6 (1- C_{trans}), 160.0 (1- C_{cis}), 141.5 (3- C_{trans}), 141.1 (3- C_{cis}), 128.9 (5- C_{trans}), 128.5 (5- C_{cis}), 128.4 (6- C_{cis}), 128.3 (6- C_{trans}), 118.4 (4- C_{cis}), 116.4 (4- C_{trans}), 52.2 (11-C), 51.7 (14-C), 49.2 (9-C), 35.4 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302 (N-H), 1731 (C=O, Ester), 1673 (C=O, Amid), 1512 (arom.), 1291, 1171 (C-O, Ester), 1010, 837 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 308 (4, $[\text{M}]^+$), 249 (24, $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 148 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 120 (10.5, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$), 92 (9, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 65 (9, $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$).

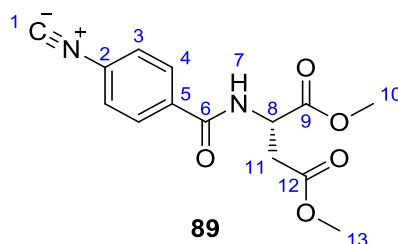
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	308.1003 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	308.0990 $[\text{M}]^+$

EA ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	C: 54.54	H: 5.23	N: 9.09
	gefunden:	C: 54.66	H: 5.44	N: 8.90

Smp. = 112°C

ORD ($c = 1.0$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -36.88$;	$[\alpha]_{579}^{20} = -40.23$;	$[\alpha]_{546}^{20} = -44.09$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = -80.25$;	$[\alpha]_{405}^{20} = -97.42$	

6.2.14 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester **89**



Variante A:

In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 1.39 g (4.49 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester **88** in 40 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 2.0 mL (14.35 mmol, 3.19 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 0.50 mL (5.39 mmol, 1.20 Äq.) Phosphoroxchlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Suspension wird für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden zunächst getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:1) aufgereinigt. Das Produkt **89** wird als dunkelgrünes Öl erhalten. (JH-142, JH-249)

Ausbeute: 90% (1.16 g, 4.01 mmol)

Variante B:

Diese *onepot*-Variante kombiniert die Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Asparaginsäuremethylester **88** ohne weitere Aufreinigung mit der anschließenden Dehydratisierung mittels Phosphoroxchlorid wie folgt:

Zunächst werden 1.20 g (7.27 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 40 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 1.67 g (8.72 mmol, 1.20 Äq.) EDC-HCl und 1.08 g (7.99 mmol, 1.10 Äq.) HOBt gegeben und für 2 h gerührt. Anschließend werden 1.44 g (7.27 mmol, 1.00 Äq.) L-Asparaginsäuredimethylesterammoniumchlorid **87** und 1.6 mL (14.53 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT bis zum vollständigen Umsatz der Edukte gerührt (DC-Kontrolle). Die leicht gelbe Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden erst 8.0 mL (58.13 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 2.00 mL (21.80 mmol, 3.00 Äq.) Phosphoroxchlorid hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird für 7 h bei RT gerührt. Es entsteht eine orangene Suspension. Die

entstandenen Salze werden abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **89** als dunkelgrünes Öl erhalten wird.

(JH-176, JH-180)

Ausbeute: 84% (1.77 g, 6.11 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.49

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 303 K): δ = 9.09 (d, 7-H), 7.95 (d, 3- H_2), 7.70 (d, 3- H_2), 4.84 (td, 8-H), 3.65 (s, 10- H_3), 3.62 (s, 13- H_3), 2.96 (dd, 11- H_b), 2.85 (dd, 11- H_a) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, $^3J_{7,8}$ = 7.7 Hz, $^3J_{8,11}$ = 6.1 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 303 K): δ = 171.1 (9-C), 170.4 (12-C), 165.9 (1-C), 164.8 (6-C), 134.4 (5-C), 128.9 (4-C), 128.0 (2-C), 126.5 (3-C), 52.3 (10-C), 51.7 (13-C), 49.3 (8-C), 35.2 (11-C) ppm.

IR (ATR) : $\tilde{\nu}$ = 3296 (N-H), 2126 ($-\text{N}\equiv\text{C}$), 1730 (C=O, Ester), 1639 (arom.), 1547, 1357, 1229, 1162 (C-O, Ester), 851 cm^{-1} .

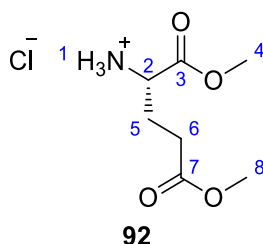
$\text{EI-MS } m/z$ (%): 290 (1, $[\text{M}]^+$), 231 (61.5, $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 160 (5.5, $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4]^+$), 130 (100, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}]^+$), 102 (43, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

$\text{ESI-HRMS } m/z$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$):	berechnet:	291.0975 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	291.0978 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{EA } (\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5)$:	berechnet:	C: 57.93	H: 4.86	N: 9.65
	gefunden:	C: 57.58	H: 5.08	N: 9.42

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = -35.99$; $[\alpha]_{579}^{20} = -36.39$; $[\alpha]_{546}^{20} = -40.54$

6.2.15 Synthese von L-Glutaminsäuredimethylesterammoniumchlorid **92**



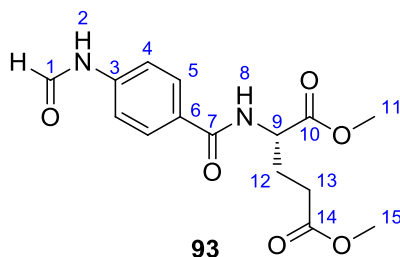
Angelehnt an die Literatur^[272] werden 10.45 g (71.05 mmol, 1.00 Äq.) L-Glutaminsäure **91** in 250 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 16.0 mL (220.56 mmol, 3.10 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung am Rotationsverdampfer auf etwa 10 mL an Volumen reduziert, mit dem dreifachen Volumen an Diethylether überschichtet und ins Eisfach gestellt. Das Produkt **92** fällt in Form von farblosen Kristallen aus, welche abfiltriert und getrocknet werden. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[228] (JH-170)

Ausbeute: 99% (14.78 g, 69.85 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 8.80 (brs, 1-H₃), 4.02 („t“, 2-H), 3.71 (s, 4-H₃), 3.59 (s, 8-H₃), 2.53 (m, 5-H₂), 2.07 („q“, 6-H₂) ppm.

³J_{2,5} = 6.5 Hz, ³J_{5,6} = 7.3 Hz.

6.2.16 Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Glutaminsäuredimethylester **93**



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 2.00 g (12.11 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 50 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 2.79 g (14.53 mmol, 1.20 Äq.) EDC·HCl und 1.80 g (13.32 mmol, 1.10 Äq.) HOBt gegeben und für 2 h gerührt. Anschließend werden 2.56 g (12.11 mmol, 1.00 Äq.) L-Glutaminsäuredimethylester-

ammoniumchlorid **92** und 2.7 mL (24.55 mmol, 2.03 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben und für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:2) aufgereinigt, wobei das Produkt **93** als farbloser, wachsartiger Feststoff erhalten wird. (JH-173, **JH-214**)

Ausbeute: quantitativ (3.89 g, 12.08 mmol)

R_f (EE): 0.51

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, 300 K): δ = 10.41 (s, 2- H_{cis}), 10.33 (d, 2- H_{trans}), 8.93 (d, 1- H_{trans}), 8.63 (d, 8-H), 8.33 (d, 1- H_{cis}), 7.86 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.67 (d, 4- H_{cis}), 7.29 (d, 4- H_{trans}), 4.46 (m, 9-H), 3.64 (s, 11- H_3), 3.58 (s, 15- H_3), 2.45 („t“, 13-H), 2.07 (m, 12-H) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.8$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.8$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.7$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.4$ Hz, $^3J_{12,13} = 7.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 172.7 (14-C), 172.3 (10-C), 166.0 (7- C_{cis}), 165.9 (7- C_{trans}), 162.6 (1- C_{trans}), 160.0 (1- C_{cis}), 141.4 (3- C_{trans}), 141.0 (3- C_{cis}), 129.0 (5- C_{trans}), 128.5 (5- C_{cis}), 128.4 (6- C_{cis}), 128.3 (6- C_{trans}), 118.3 (4- C_{cis}), 116.3 (4- C_{trans}), 51.9 (Σ 9-C, 11-C), 51.3 (15-C), 29.9 (13-C), 25.7 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3295, 1707, 1611, 1508, 1263, 846, 749, 630 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 322 (4, $[\text{M}]^+$), 290 (5.5, $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5]^+$), 263 (14.5, $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 174 (27.5, $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4]^+$), 148 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 120 (14, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$), 92 (13.5, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 65 (13, $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$).

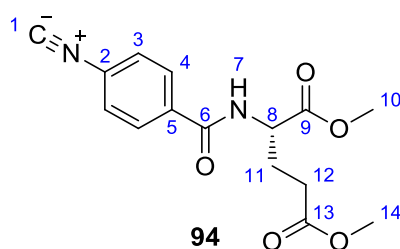
APCI-HRMS m/z ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	323.1238 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	323.1240 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	C: 55.90	H: 5.53	N: 8.69
	gefunden:	C: 55.83	H: 5.68	N: 8.67

Smp. = 142°C

ORD ($c = 1.0$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -4.25$;	$[\alpha]_{579}^{20} = -5.96$;	$[\alpha]_{546}^{20} = -4.35$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = -1.86$;	$[\alpha]_{405}^{20} = +4.35$	

6.2.17 Synthese von *N*-(4-Isonitribenzoyl)-L-Glutaminsäuremethylester **94**



Variante A:

In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 3.00 g (9.31 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Glutaminsäuredimethylester **93** in 100 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 10.3 mL (74.46 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 2.6 mL (27.92 mmol, 3.00 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Suspension wird für 10 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf eine Kieselgelfritte gegeben, wobei das Produkt mit einem Lösungsmittelgemisch aus EE/PE=2:1 eluiert wird. Das Produkt **94** wird als hellgelber Feststoff erhalten. (JH-174, **JH-215**)

Ausbeute: 85% (2.41 g, 7.91 mmol)

Variante B:

Diese *onepot*-Variante kombiniert die Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Glutaminsäuredimethylester **93** ohne weitere Aufreinigung mit der anschließenden Dehydratisierung mittels Phosphoroxychlorid wie folgt:

Zunächst werden 1.50 g (9.08 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 50 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 2.09 g (10.90 mmol, 1.20 Äq.) EDC-HCl und 1.69 g (9.99 mmol, 1.10 Äq.) HOBt-Hydrat (20% w/w H₂O) gegeben und für 15 min gerührt. Anschließend werden 1.92 g (9.08 mmol, 1.00 Äq.) L-Glutaminsäuredimethylesterammoniumchlorid **92** und 2.0 mL (18.17 mmol, 2.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei RT bis zum vollständigen Umsatz der Edukte gerührt (DC-Kontrolle). Die leicht gelbe Lösung wird auf 0°C gekühlt. Es werden erst 10.0 mL (72.66 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 2.5 mL (27.25 mmol, 3.00 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Aufgrund der partiellen, sauren Zersetzung des Phosphoroxychlorids mit dem HOBt-Wasser wird erneut Triethylamin zugegeben, bis sich ein pH-Wert von 10-12 einstellt. Das Reaktionsgemisch wird für 5 h bei RT gerührt. Es entsteht eine orangene Suspension. Die entstandenen Salze werden abfiltriert und das Filtrat mit

demselben Volumen an ges. NaHCO₃-Lösung versetzt. Die Phasen werden zunächst getrennt und die wässrige Phase wird noch einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:2) aufgereinigt, wobei das Produkt **94** als hellgelber Feststoff erhalten wird. (JH-185, **JH-187**)

Ausbeute: 48% (1.32 g, 4.33 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.81

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 303 K): δ = 8.93 (d, 7-H), 7.98 (d, 4-H₂), 7.70 (d, 3-H₂), 4.48 (m, 8-H), 3.65 (s, 10-H₃), 3.58 (s, 14-H₃), 2.46 („t“, 12-H), 2.13 (m, 11-H_b), 2.02 (m, 11-H_a) ppm.

³J_{3,4} = 8.5 Hz, ³J_{7,8} = 7.3 Hz, ³J_{11,12} = 7.4 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 303 K): δ = 172.6 (13-C), 171.9 (9-C), 165.8 (1-C), 165.2 (6-C), 134.5 (5-C), 129.0 (4-C), 127.9 (2-C), 126.4 (3-C), 52.0 (8-C), 52.0 (10-C), 51.3 (14-C), 29.9 (12-C), 25.7 (11-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297 (N-H), 2129 (-N≡C), 1725 (C=O, Ester), 1634 (arom.), 1510 (arom.), 12641, 1169 (C-O, Ester), 846 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 304 (1, [M]⁺), 273 (3.4, [C₁₄H₁₃N₂O₄]⁺), 245 (50, [C₁₃H₁₃N₂O₃]⁺), 174 (8.9, [C₇H₁₂NO₄]⁺), 130 (100, [C₈H₄NO]⁺), 102 (34.4, [C₇H₄N]⁺).

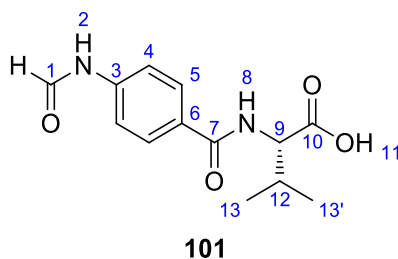
ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅):	berechnet:	305.1132 [M+H] ⁺
	gefunden:	305.1132 [M+H] ⁺

EA (C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅):	berechnet:	C: 59.21	H: 5.30	N: 9.21
	gefunden:	C: 59.48	H: 5.08	N: 8.90

Smp. = 104°C

ORD (c = 1.0, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = -6.92$; $[\alpha]_{579}^{20} = -9.00$; $[\alpha]_{546}^{20} = -7.52$

6.2.18 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valin **101**



In Anlehnung an die Literatur^[275] werden 12.34 g (47.06 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäuresuccinimidester **100** und 5.51 g (47.06 mmol, 1.00 Äq.) L-Valin **98** in einer Mischung aus 45 mL Ethanol, 27 mL DCM und 18 mL dest. Wasser vorgelegt. Zur Suspension werden 8.0 mL (58.13 mmol, 8.00 Äq.) Triethylamin zugetropft und für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend werden DCM und Ethanol am Rotationsdampfer entfernt, der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei das Produkt **101** als farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit dest. Wasser und PE gewaschen und getrocknet. (JH-152, **JH-190**)

Ausbeute: 98% (12.21 g, 46.18 mmol)

R_f (EE): 0.52

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.40 (s, 2- H_{cis}), 10.33 (d, 2- H_{trans}), 8.93 (d, 1- H_{trans}), 8.32 (d, 1- H_{cis}), 8.28 (d, 8-H), 7.88 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.66 (d, 4- H_{cis}), 7.28 (d, 4- H_{trans}), 4.28 (dd, 9-H), 2.18 (m, 12-H), 0.96 (dd, Σ 13'- H_3 , 13- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.5$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.9$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.7$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.6$ Hz, $^3J_{8,9} = 8.3$ Hz, $^3J_{9,12} = 7.8$ Hz, $^3J_{12,13} = 6.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 173.2 (10-C), 166.2 (7- C_{cis}), 162.6 (1- C_{trans}), 160.0 (1- C_{cis}), 140.9 (3- C_{cis}), 129.2 (5- C_{trans}), 129.0 (6- C_{trans}), 128.7 (5- C_{cis}), 118.3 (4- C_{cis}), 116.3 (4- C_{trans}), 58.3 (9-C), 29.5 (12-C), 19.3 (13'-C), 18.9 (13-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3313 (N-H), 1707 (C=O, Säure), 1634 (arom.), 1538 (N-C=O), 854 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 264 (1.5, $[\text{M}]^+$), 246 (3.5, $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 220 (10, $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 164 (30, $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 148 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 120 (15.5, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$), 92 (13.5, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 65 (14.5, $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$).

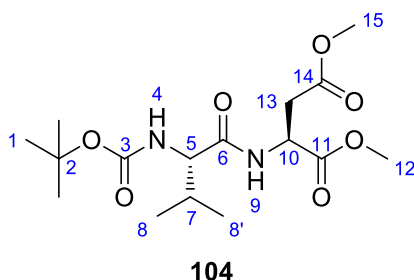
EI-HRMS m/z ($C_{13}H_{16}N_2O_4$): berechnet: 264.1105 $[M]^+$
 gefunden: 264.1107 $[M]^+$

EA ($C_{13}H_{16}N_2O_4$): berechnet: C: 59.08 H: 6.10 N: 10.60
 gefunden: C: 59.11 H: 6.24 N: 10.43

Smp. = 169°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = +49.93$; $[\alpha]_{579}^{20} = +51.53$; $[\alpha]_{546}^{20} = +61.96$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = +125.33$; $[\alpha]_{405}^{20} = +160.82$; $[\alpha]_{365}^{20} = +254.06$

6.2.19 Synthese von *N*-Boc-L-Valinoyl-*N*-L-Dimethylaspartat **104**



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 1.00 g (4.60 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-L-Valin **103** in 20 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden 0.97 g (5.06 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl und 0.68 g (5.06 mmol, 1.10 Äq.) HOBt gegeben und für 15 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 0.91 g (4.60 mmol, 1.00 Äq.) L-Asparaginsäuredimethylester-ammoniumchlorid **87** und 0.5 mL (4.60 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben und für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung dreimal mit dest. Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **104** wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[235] (JH-439)

Ausbeute: 87% (1.44 g, 3.99 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.64

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.29 (d, 9-H), 6.62 (d, 4-H), 4.64 („q“, 10-H), 3.79 („t“, 5-H), 3.61+3.60(s, Σ 12-H₃, 15-H₃), 2.76 (m, 13-H₂), 1.92 (7-H), 1.38 (s, 1-H₉), 0.84 (d, Σ 8'-H₃), 0.81(d, 8-H₃) ppm.

³J_{4,5} = 8.9 Hz, ³J_{7,8} = 6.5 Hz, ³J_{9,10} = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 171.3 (6-C), 171.0 (11-C), 170.3 (14-C), 155.4 (3-C), 78.0 (2-C), 59.4 (5-C), 52.1+51.6 (Σ 12-C, 15-C), 48.4 (10-C), 35.5 (13-C), 30.4 (7-C), 28.1 (1-C), 19.0 (8'-C), 17.9 (8-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3335, 2957, 1741 (C=O, Ester), 1681, 1654 (C=O, Amid), 1519, 1246, 1160 (C-O. Ester) cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 360 (0.004, [M]⁺), 287 (9.6, [C₁₃H₂₃N₂O₅]⁺), 273 (9.9, [C₁₂H₂₀N₂O₅]⁺), 172 (33.5, [C₉H₁₈NO₂]⁺), 116 (82.5, [C₅H₁₀NO₂]⁺), 102 (29.9, [C₅H₁₀O₂]⁺), 72 (100, [C₄H₁₀N]⁺), 57 (60.8, [C₃H₇N]⁺).

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₇):	berechnet:	361.1969 [M+H] ⁺
	gefunden:	361.1970 [M+H] ⁺

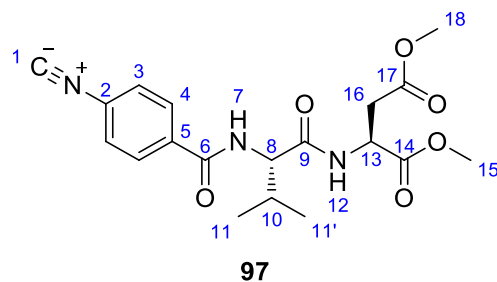
EA (C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₇):	berechnet:	C: 53.32	H: 7.83	N: 7.77
	gefunden:	C: 53.29	H: 7.92	N: 7.86

Smp. = 80°C

ORD (c = 0.5, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -24.19;$	$[\alpha]_{579}^{20} = -23.79;$	$[\alpha]_{546}^{20} = -25.68;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = -50.56;$	$[\alpha]_{405}^{20} = -63.20;$	$[\alpha]_{365}^{20} = -83.80$

ORD (c = 1.0, CHCl ₃):	$[\alpha]_{589}^{20} = +31.12;$	$[\alpha]_{579}^{20} = +32.95;$	$[\alpha]_{546}^{20} = +38.35;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = +61.60;$	$[\alpha]_{405}^{20} = +72.93;$	$[\alpha]_{365}^{20} = +92.48$

6.2.20 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Valinoyl-*N*-*L*-Dimethylaspartat **97**



In Anlehnung an die Literatur^[276] werden zunächst 1.01 g (2.80 mmol, 1.11 Äq.) *N*-Boc-*L*-Valinoyl-*N*-*L*-Dimethylaspartat **104** in 5 mL DCM gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 2.15 mL (28.02 mmol, 11.11 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird bei RT bis zur vollständigen Entschützung des Eduktes gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Um die überschüssige Trifluoressigsäure vollständig zu entfernen, wird der Rückstand mehrmals in DCM aufgenommen und im Vakuum eingeeengt. Das TFA-Salz **106** wird als hochviskoses Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt. Nach dem Lösen des viskosen Rückstands in 20 mL THF wird durch Zugabe von Triethylamin ein pH-Wert von 9-10 eingestellt. Anschließend werden 615.9 mg (2.52 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 43 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:2) aufgereinigt, wobei das Produkt **97** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-440)

Ausbeute: 71% (695.0 mg, 1.79 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.22

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.53 (d, 12-H), 8.48 (d, 7-H), 7.98 (d, 4-H₂), 7.67 (d, 3-H₂), 4.67 („q“, 13-H), 4.32 („t“, 8-H), 3.61+3.59 (s, Σ 15-H₃, 18-H₃), 2.79 (m, 16-H₂), 2.12 (m, 10-H), 0.92 („t“, Σ 11-H₃, 11'-H₃) ppm.

³*J*_{3,4} = 8.3 Hz, ³*J*_{7,8} = 8.7 Hz, ³*J*_{10,11} = 6.9 Hz, ³*J*_{12,13} = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 300 K): δ = 171.1+170.9 (Σ 9-C, 14-C), 170.3 (17-C), 165.7 (1-C), 165.1 (6-C), 135.2 (5-C), 129.1 (4-C), 127.7 (2-C), 126.3 (3-C), 58.8 (8-C), 52.1+51.6 (Σ 15-C, 18-C), 48.5 (13-C), 35.5 (16-C), 30.2 (10-C), 19.1 (11'-C), 18.6 (11-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3260, 2955, 2123 (-N \equiv C), 1731 (C=O, Ester), 1635 (C=O, Amid), 1538, 1289, 1166 (C-O, Ester), 861 cm⁻¹.

EI-MS m/z (%): 389 (0.3, [M]⁺), 358 (1.6, [C₁₈H₂₀N₃O₅]⁺), 201 (82.7, [C₁₂H₁₃N₂O]⁺), 130 (100, [C₈H₄NO]⁺), 102 (43.5, [C₇H₄N]⁺).

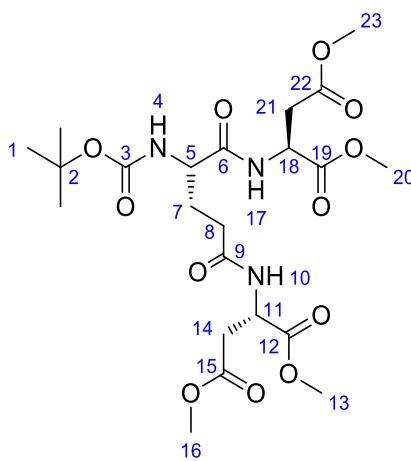
ESI-HRMS m/z (C₁₉H₂₉N₃O₆):
berechnet: 390.1660 [M+H]⁺
gefunden: 390.1662 [M+H]⁺

EA (C₁₂H₁₀N₂O₅):
berechnet: C: 58.60 H: 5.95 N: 10.79
gefunden: C: 58.59 H: 5.95 N: 10.80

Smp. = 183°C

ORD (c = 0.5, DMSO):
[α]₅₈₉²⁰ = +13.93; [α]₅₇₉²⁰ = +17.12; [α]₅₄₆²⁰ = +21.20;
[α]₄₃₆²⁰ = +38.32; [α]₄₀₅²⁰ = +49.96; [α]₃₆₅²⁰ = +80.32

6.2.21 Synthese von *N*-Boc-L-Glutaminsäure-*N,N'*-L-Dimethylaspartat **109**



109

In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 0.80 g (3.24 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-L-Glutaminsäure **108** in 20 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden 1.37 g (7.12 mmol, 2.20 Äq.) EDC-HCl und 0.96 g (7.12 mmol, 2.20 Äq.) HOBT gegeben und für 10 min gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden 1.28 g (6.47 mmol, 2.00 Äq.) L-Asparaginsäuredimethylesterammoniumchlorid **87** und 0.75 mL (6.82 mmol, 2.11 Äq.) *N*-Methyl-morpholin hinzugegeben und für 44 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung dreimal mit dest. Wasser

und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **109** wird zunächst als farbloses Öl erhalten, welches langsam zu einem Feststoff erstarrt. (JH-441)

Ausbeute: 86% (1.48 g, 2.77 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 8.30+8.24 (d, Σ 10-H, 17-H), 6.88 (d, 4-H), 4.63 (m, Σ 11-H, 18-H), 3.91 (m, 5-H), 3.62+3.61+3.60 (s, Σ 13-H₃, 16-H₃, 20-H₃, 23-H₃), 2.82-2.67 (m, Σ 14-H₂, 21-H₂), 2.14 (m, 8-H₂), 1.83 (m, 7-H_b), 1.68 (m, 7-H_a), 1.38 (s, 1-H₉) ppm.
 $^3J_{4,5}$ = 8.1 Hz, $^3J_{10,11/17,18}$ = 7.9 Hz, $^3J_{10,11/17,18}$ = 8.0 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 171.8+171.7 (Σ 6-C, 9-C), 171.2+171.0 (Σ 12-C, 19-C), 170.4 (Σ 15-C, 22-C), 155.2 (3-C), 78.1 (2-C), 53.6 (5-C), 52.2+52.1 (Σ 13-C, 20-C), 51.6 (Σ 16-C, 23-C), 48.4+48.3 (Σ 11-C, 18-C), 35.6+35.5 (Σ 14-C, 21-C), 31.4 (8-C), 28.1 (1-C), 27.7 (7-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3306, 2980, 1729 (C=O, Ester), 1653 (C=O, Amid), 1522, 1291, 1164, 1013, 854, 673 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 533 (0.08, $[\text{M}]^+$), 345 (5.8, $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7]^+$), 273 (7, $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6]^+$), 228 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 162 (21.1, $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4]^+$), 57 (15.5, $[\text{C}_3\text{H}_7\text{N}]^+$).

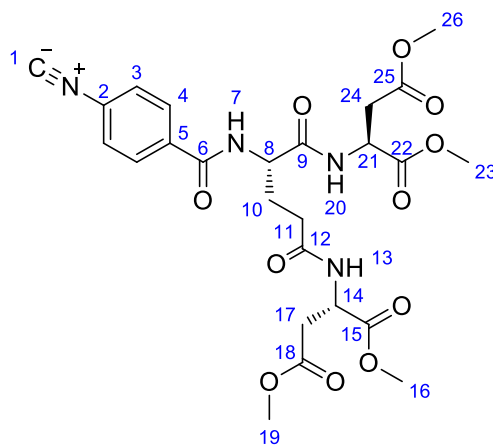
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{12}$): berechnet: 534.2294 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 gefunden: 534.2297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{12}$): berechnet: C: 49.53 H: 6.61 N: 7.88
 gefunden: C: 49.42 H: 6.67 N: 7.93

Smp. = 101°C

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20}$ = -23.71; $[\alpha]_{579}^{20}$ = -23.41; $[\alpha]_{546}^{20}$ = -26.82;
 $[\alpha]_{436}^{20}$ = -50.63; $[\alpha]_{405}^{20}$ = -63.34; $[\alpha]_{365}^{20}$ = -84.75

6.2.22 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Glutaminsäure-*N,N'*-*L*-Dimethylaspartat **107**



107

In Anlehnung an die Literatur^[276] werden zunächst 1.10 g (2.06 mmol, 1.11 Äq.) *N*-Boc-*L*-Glutaminsäure-*N,N'*-*L*-Dimethylaspartat **109** in 5 mL DCM gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 1.6 mL (20.91 mmol, 11.27 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird bei RT bis zur vollständigen Entschützung des Eduktes gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Um die überschüssige Trifluoressigsäure vollständig zu entfernen, wird der Rückstand mehrmals in DCM aufgenommen und im Vakuum eingengt. Das TFA-Salz **110** wird als hochviskoses Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt. Nach dem Lösen des viskosen Rückstands in 20 mL THF wird durch Zugabe von Triethylamin ein pH-Wert von 9-10 eingestellt. Anschließend werden 453.1 mg (1.86 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 41 h bei RT gerührt. Die braune Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:2) aufgereinigt, wobei das Produkt **107** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-442)

Ausbeute: 79% (907.0 mg, 1.61 mmol)

R_f (EE): 0.44

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.70 (d, 7-H), 8.44 (d, 13-H), 8.34 (d, 20-H), 8.00 (d, 4-H₂), 7.69 (d, 3-H₂), 4.66 (m, Σ 14-H, 21-H), 4.43 (m, 8-H), 3.62+3.60+3.59+3.59 (s, Σ 16-H₃, 19-H₃, 23-H₃, 26-H₃), 2.85-2.66 (m, Σ 17-H₂, 24-H₂), 2.24 (m, 11-H₂), 2.03 (m, 10-H_b), 1.88 (m, 10-H_a) ppm.

³*J*_{3,4} = 8.6 Hz, ³*J*_{7,8} = 7.8 Hz, ³*J*_{13,14} = 7.9 Hz, ³*J*_{20,21} = 7.9 Hz.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 171.6 (9-C), 171.3+170.2+171.0 (Σ 12-C, 15-C, 22-C), 170.4 (Σ 18-C, 25-C), 165.7 (1-C), 164.9 (6-C), 135.0 (5-C), 129.1 (4-C), 127.7 (2-C), 126.3 (3-C), 52.9 (8-C), 52.2+52.1 (Σ 16-C, 23-C), 51.7 (Σ 19-C, 26-C), 48.5+48.4 (Σ 14-C, 21-C), 35.6+35.5 (Σ 17-C, 24-C), 31.5 (11-C), 27.2 (10-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3284, 2952, 2124 ($-\text{N}\equiv\text{C}$), 1730 ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 1636 ($\text{C}=\text{O}$, Amid), 1537, 1435, 1286, 1167, 1000, 859 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 562 (0.2, $[\text{M}]^+$), 531 (3.4, $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_{10}]^+$), 402 (8.3, $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7]^+$), 374 (12.1, $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6]^+$), 228 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_5]^+$), 130 (37.9, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}]^+$), 102 (30.2, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

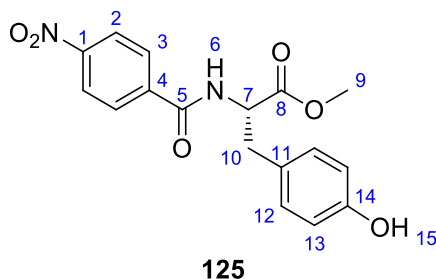
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}$):	berechnet:	563.1984 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	563.1986 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}$):	berechnet:	C: 53.38	H: 5.38	N: 9.96
	gefunden:	C: 53.05	H: 5.46	N: 9.68

Smp. = 152°C

ORD (c = 0.5, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -11.56;$	$[\alpha]_{579}^{20} = -11.36;$	$[\alpha]_{546}^{20} = -11.56;$
	$[\alpha]_{436}^{20} = -22.12;$	$[\alpha]_{405}^{20} = -25.84;$	$[\alpha]_{365}^{20} = -27.14$

6.2.23 Synthese von *N*-(4-Nitrobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester **125**



Es werden 4.99 g (21.56 mmol, 1.00 Äq.) L-Tyrosinmethylesterammoniumchlorid **119** in 100 mL DCM vorgelegt, mit 6.0 mL (43.11 mmol, 2.00 Äq.) Triethylamin versetzt und die Lösung für 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 4.00 g (21.56 mmol, 1.00 Äq.) 4-Nitrobenzoylchlorid **126** in kleinen Portionen vorsichtig hinzugegeben und für 40 h bei RT

gerührt. Die Reaktionslösung wird jeweils einmal mit 1N Salzsäure und dest. Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wird der gelbe Rückstand in 80 mL DCM aufgenommen und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Suspension wird der feine Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **125** wird als hellgelber Feststoff erhalten. (JH-242)

Ausbeute: 56% (4.15g, 12.05 mmol)

R_f (EE/PE=1:2): 0.19

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 9.19 (s, 15-H), 9.14 (d, 6-H), 8.31 (d, 2- H_2), 8.03 (d, 3- H_2), 7.08 (d, 12- H_2), 6.66 (d, 13- H_2), 4.62 (m, 7-H), 3.64 (s, 9- H_3), 3.07 (dd, 10- H_b), 2.98 (dd, 10- H_a) ppm.

$^3J_{2,3} = 8.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 7.9$ Hz, $^3J_{7,10} = 5.3$ Hz, $^3J_{12,13} = 8.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 171.9 (8-C), 164.8 (5-C), 155.9 (14-C), 149.2 (1-C), 139.3 (4-C), 130.0 (12-C), 128.9 (3-C), 127.4 (11-C), 123.5 (2-C), 115.1 (13-C), 54.8 (7-C), 52.0 (9-C), 35.5 (10-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3399 (N-H), 1717 (C=O, Ester), 1650 (C=O, Amid), 1515 (NO_2), 1342 (NO_2), 1223, 1021, 871, 614 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 344 (0.1, $[\text{M}]^+$), 285 (7, $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 178 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 150 (21, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3]^+$), 107 (84, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$).

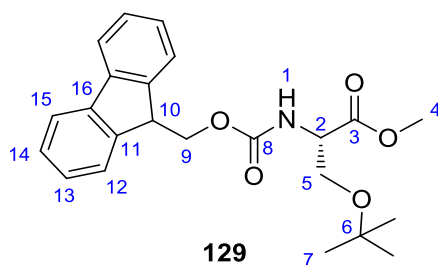
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	345.1081 $[\text{M}+\text{H}]^+$		
	gefunden:	345.1083 $[\text{M}+\text{H}]^+$		

EA ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$):	berechnet:	C: 59.30	H: 4.68	N: 8.14
	gefunden:	C: 59.22	H: 4.86	N: 8.25

Smp. = 164°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -90.58$;	$[\alpha]_{579}^{20} = -94.18$;	$[\alpha]_{546}^{20} = -108.81$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = -223.83$;	$[\alpha]_{405}^{20} = -298.78$	

6.2.24 Synthese von *N*-Fmoc-*O*-^tBu-L-Serinmethylester **129**



Angelehnt an die Literatur^[272] werden 2.00 g (5.22 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Fmoc-*O*-^tBu-L-Serin **128** in 30 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 0.56 mL (7.82 mmol, 1.50 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 2 h bei RT gerührt. Es entsteht eine weiße Suspension. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit dest. Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt **129** wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[277] (JH-294)

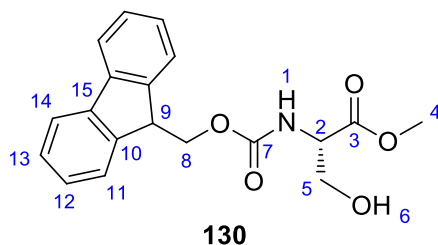
Ausbeute: 99% (2.04 g, 5.14 mmol)

R_f (EE/PE=1:2): 0.67

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ 7.77 (d, 15-H₂), 7.63 (m, 12-H₂), 7.41 (t, 14-H₂), 7.32 (t, 13-H₂), 5.67 (d, 1-H), 4.52-4.34 (m, 2-H, 9-H₂), 4.26 (t, 10-H), 3.86-3.60 (m, 5-H₂), 3.77 (s, 4-H₃), 1.16 (s, 7-H₉) ppm.

³ $J_{1,2}$ = 8.7 Hz, ³ $J_{9,10}$ = 6.9 Hz, ³ $J_{12,13}$ = 6.5 Hz, ³ $J_{14,15}$ = 7.5 Hz.

6.2.25 Synthese von *N*-Fmoc-L-Serinmethylester **130**



In Anlehnung an die Literatur^[278] werden 4.00 g (10.06 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Fmoc-*O*-^tBu-L-Serinmethylester **129** in einer Mischung aus 50 mL DCM und 50 mL Trifluoressigsäure gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit dest. Wasser verdünnt und die

Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (EE/PE 1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **130** zunächst als farbloses Öl erhalten wird, welches langsam auskristallisiert. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[243] (JH-303)

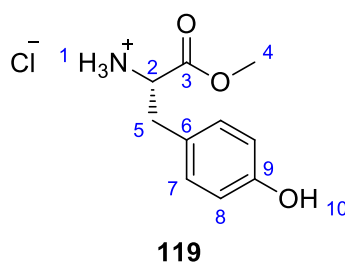
Ausbeute: 68% (2.32 g, 6.80 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): δ 7.76 (d, 14- H_2), 7.60 (m, 11- H_2), 7.40 (t, 13- H_2), 7.31 (t, 12- H_2), 5.82 (d, 1-H), 4.43 (m, 2-H, 8- H_2), 4.22 (t, 9-H), 3.95 (m, 5- H_2), 3.78 (s, 4- H_3) ppm.

$^3J_{1,2} = 7.2$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.0$ Hz, $^3J_{11,12} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14} = 7.5$ Hz.

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = -9.64$; $[\alpha]_{579}^{20} = -9.84$; $[\alpha]_{546}^{20} = -9.64$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = -15.86$; $[\alpha]_{405}^{20} = -23.49$; $[\alpha]_{365}^{20} = -28.31$

6.2.26 Synthese von L-Tyrosinmethylesterammoniumchlorid **119**



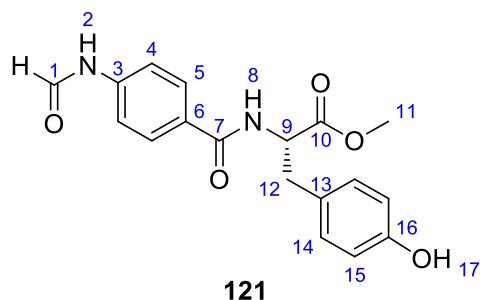
Angelehnt an die Literatur^[272] werden 20.13 g (111.12 mmol, 1.00 Äq.) L-Tyrosin **116** in 250 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 10.0 mL (137.85 mmol, 1.24 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird aus MeOH/PE umkristallisiert, wobei das Produkt **119** in Form von farblosen nadelförmigen Kristallen erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[237] (JH-239)

Ausbeute: 46% (11.67 g, 50.35 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 9.49$ (s, 10-H), 8.68 (s, 1- H_3), 7.00 (d, 7- H_2), 6.73 (d, 8- H_2), 4.12 („t“, 2-H), 3.65 (s, 4- H_3), 3.08 (dd, 5- H_b), 2.99 (dd, 5- H_a) ppm.

$^3J_{2,5} = 6.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 8.4$ Hz.

6.2.27 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester **121**



121

In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 3.00 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 100 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 3.83 g (19.98 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl und 3.03 g (19.98 mmol, 1.10 Äq.) HOBt-Hydrat (11% w/w H₂O) gegeben und für 2.5 h gerührt. Anschließend werden 4.21 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) L-Tyrosinmethylesterammoniumchlorid **119** und 6.0 mL (54.57 mmol, 3.00 Äq.) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben und für 4 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Reaktionslösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE 100%) aufgereinigt, wobei das Produkt **121** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-279)

Ausbeute: 52% (3.21g, 9.38 mmol)

R_f (EE): 0.57

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 10.42 (s, 2-H_{cis}), 10.35 (d, 2-H_{trans}), 9.21 (s, 18-H), 8.93 (d, 1-H_{trans}), 8.68 (d, 8-H), 8.33 (s, 1-H_{cis}), 7.80 (d, Σ 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 7.66 (d, 4-H_{cis}), 7.27 (d, 4-H_{trans}), 7.08 (d, 14-H₂), 6.66 (d, 15-H₂), 4.56 (m, 9-H), 3.62 (s, 11-H₃), 3.03 (dd, 12-H_b), 2.97 (dd, 12-H_a) ppm.

³J_{1trans,2trans} = 10.7 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 8.2 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.3 Hz, ³J_{8,9} = 7.5 Hz, ³J_{9,12} = 5.5 Hz, ³J_{14,15} = 8.2 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 172.4 (10-C), 165.8 (7-C_{cis}), 165.7 (7-C_{trans}), 162.6 (1-C_{trans}), 160.0 (1-C_{cis}), 155.9 (16-C), 141.4 (3-C_{trans}), 141.0 (3-C_{cis}), 130.0 (14-C), 128.9 (5-C_{trans}), 128.6 (6-C_{cis}), 128.5 (5-C_{cis}), 127.7 (13-C), 118.4 (4-C_{cis}), 116.3 (4-C_{trans}), 115.1 (15-C), 54.7 (9-C), 51.9 (11-C), 35.6 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311 (N-H), 1736 (C=O, Ester), 1674 (C=O, Amid), 1636 (arom.), 1225 (C-O, Alkohol), 850 cm⁻¹.

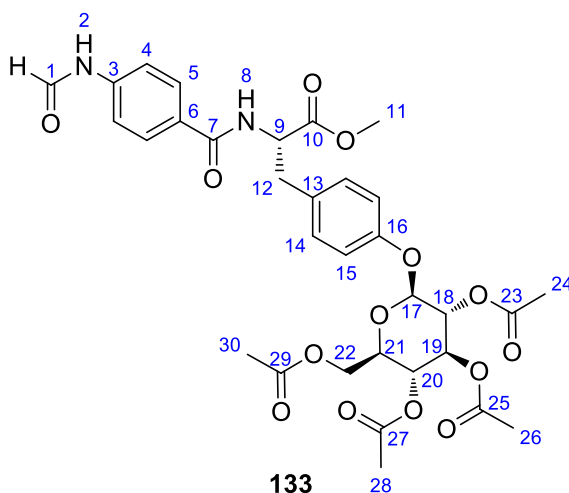
EI-MS m/z (%): 342 (1, $[M]^+$), 283 (4, $[C_{16}H_{15}N_2O_3]^+$), 236 (3.5, $[C_{11}H_{12}N_2O_4]^+$), 178 (91, $[C_{10}H_{12}NO_2]^+$), 148 (100, $[C_8H_6NO_2]^+$), 120 (21.5, $[C_7H_6NO]^+$), 107 (65, $[C_7H_7O]^+$), 92 (18.5, $[C_6H_6N]^+$), 65 (17.5, $[C_5H_5]^+$).

ESI-HRMS m/z ($C_{18}H_{18}N_2O_5$):
berechnet: 343.1288 $[M+H]^+$
gefunden: 343.1288 $[M+H]^+$

Smp. = 127°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{589}^{20} = -96.88$; $[\alpha]_{579}^{20} = -101.60$; $[\alpha]_{546}^{20} = -117.16$;
 $[\alpha]_{436}^{20} = -237.44$; $[\alpha]_{405}^{20} = -318.96$; $[\alpha]_{365}^{20} = -500.88$

6.2.28 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **133**



In Anlehnung an die Literatur^[242] werden 1.16 g (3.38 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester **121** und 2.64 g (6.76 mol, 2.00 Äq.) β -D-Glucose-Pentaacetat **132** in 60 mL DCM vorgelegt. Zur Suspension werden 2.8 mL (22.09 mol, 6.54 Äq.) $BF_3 \cdot Et_2O$ langsam zugetropft und es wird für 4 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die entstandene braune Lösung vorsichtig mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:15) aufgereinigt, wobei das Produkt **133** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-307)

Ausbeute: 83% (1.87 g, 2.78 mmol)

R_f (EE): 0.60

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.40 (s, 2- H_{cis}), 10.33 (d, 2- H_{trans}), 8.92 (d, 1- H_{trans}), 8.69 (d, 8-H), 8.32 (s, 1- H_{cis}), 7.80 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.65 (d, 4- H_{cis}), 7.25 (d, Σ 4- H_{trans} , 14- H_2), 6.90 (d, 15- H_2), 5.50 (d, 17-H), 5.38 (t, 19-H), 5.00 (m, Σ 18-H, 20-H), 4.60 (m, 9-H), 4.19 (m, Σ 21-H, 22- H_b), 4.04 (d, 22- H_a), 3.64 (s, 11- H_3), 3.08 (m, Σ 12- H_a , 12- H_b), 2.00+1.98+1.96+1.96 (s, Σ 24- H_3 , 26- H_3 , 28- H_3 , 30- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.5$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.7$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.7$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.9$ Hz, $^3J_{14,15} = 8.6$ Hz, $^3J_{17,18} = 7.8$ Hz, $^3J_{19,20} = 9.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 172.2 (10-C), 169.9 (29-C), 169.5 (25-C), 169.3 (27-C), 169.1 (23-C), 165.8 (7- C_{cis}), 165.7 (7- C_{trans}), 162.5 (1- C_{trans}), 159.9 (1- C_{cis}), 155.1 (16-C), 141.4 (3- C_{trans}), 141.0 (3- C_{cis}), 132.2 (13-C), 130.2 (14-C), 128.9 (5- C_{trans}), 128.4 (5- C_{cis}), 118.4 (4- C_{cis}), 116.3 (4- C_{trans}), 116.2 (15-C), 97.2 (17-C), 72.0 (19-C), 70.7 (Σ 18-C, 21-C), 68.1 (20-C), 61.6 (22-C), 54.4 (9-C), 51.9 (11-C), 35.4 (12-C), 20.4+20.3+20.3+20.2 (Σ 24-C, 26-C, 28-C, 30-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1741 (C=O, Ester), 1609, 1509, 1366, 1215 (C-O-C), 1035 (C-O-C) cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 641 (0.1, $[\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{13}]^+$), 331 (33.5, $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9]^+$), 169 (100, $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4]^+$), 148 (36, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 109 (43.5, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2]^+$), 43 (35, $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$).

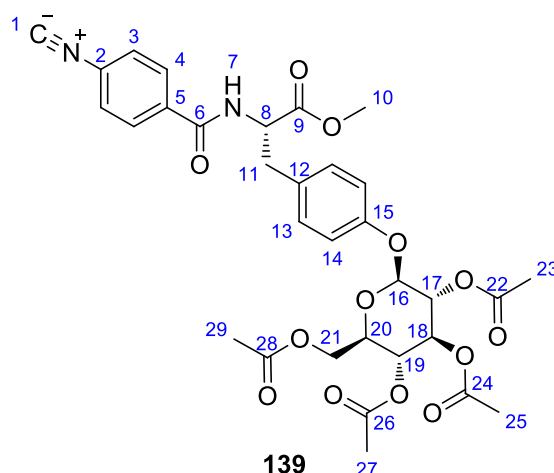
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{14}$):	berechnet:	673.2239 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	673.2241 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ($\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{14}$):	berechnet:	C: 57.14	H: 5.39	N: 4.16
	gefunden:	C: 56.71	H: 5.45	N: 3.78

Smp. = 91°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO):	$[\alpha]_{589}^{20} = -58.37$;	$[\alpha]_{579}^{20} = -61.38$;	$[\alpha]_{546}^{20} = -70.49$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = -143.88$;	$[\alpha]_{405}^{20} = -195.55$;	$[\alpha]_{365}^{20} = -307.39$

6.2.29 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Tyrosinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **139**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 1.53 g (2.27 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamido-benzoyl)-L-Tyrosinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **133** in 50 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden erst 5.0 mL (36.07 mmol, 15.89 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 1.3 mL (14.00 mmol, 6.16 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Lösung wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **139** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-310)

Ausbeute: 39% (0.58 g, 0.88 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.25

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 9.01 (s, 7-H), 7.91 (d, 4-H₂), 7.67 (d, 3-H₂), 7.25 (d, 13-H₂), 6.90 (d, 14-H₂), 5.49 (d, 16-H), 5.38 (t, 18-H), 5.02 (dd, 17-H), 4.98 (t, 19-H), 4.65 (m, 8-H), 4.19 (m, Σ 20-H, 21-H_b), 4.05 (d, 21-H_a), 3.65 (s, 10-H₃), 3.14 (dd, 11-H_b), 3.04 (dd, 11-H_a), 2.00+1.98+1.97+1.96 (s, Σ 23-H₃, 25-H₃, 27-H₃, 29-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.6 Hz, ³J_{7,8} = 7.9 Hz, ³J_{8,11b} = 5.1 Hz, ³J_{8,11a} = 10.2 Hz, ³J_{13,14} = 8.7 Hz, ³J_{16,17} = 7.9 Hz, ³J_{18,19} = 9.6 Hz, ³J_{20,21a} = 10.5 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 171.9 (9-C), 169.9 (28-C), 169.5 (24-C), 169.3 (26-C), 169.0 (22-C), 165.8 (1-C), 165.0 (6-C), 155.1 (15-C), 134.5 (5-C), 131.9 (12-C), 130.2 (13-C), 128.9 (4-C), 127.9 (2-C), 126.4 (3-C), 116.2 (14-C), 97.1 (16-C), 71.9 (18-C), 70.7 (Σ 17-C, 20-C), 68.1 (19-C), 61.6 (21-C), 54.4 (8-C), 52.0 (10-C), 35.3 (11-C), 20.4+20.3+20.3+20.2 (Σ 23-C, 25-C, 27-C, 29-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2118 (N≡C), 1747 (C=O, Ester), 1668, 1512, 1489, 1354, 1215 (C-O-C), 1090, 1031 (C-O-C), 839 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 623 (0.1, [C₃₁H₃₁N₂O₁₂]⁺), 331 (27, [C₁₄H₁₉O₉]⁺), 169 (100, [C₈H₉O₄]⁺), 130 (31, [C₈H₄NO]⁺), 109 (54.5, [C₆H₅O₂]⁺), 43 (75.5, [C₂H₃O]⁺).

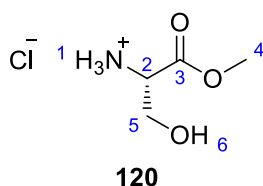
ESI-HRMS *m/z* (C₃₂H₃₄N₂O₁₃): berechnet: 655.2134 [M+H]⁺
 gefunden: 655.2132 [M+H]⁺

EA (C₃₂H₃₄N₂O₁₃): berechnet: C: 58.71 H: 5.24 N: 4.28
 gefunden: C: 58.39 H: 5.08 N: 4.11

Smp. = 191°C

ORD (c = 0.5, DMSO): [α]₅₈₉²⁰ = -62.22; [α]₅₇₉²⁰ = -64.00; [α]₅₄₆²⁰ = -72.62;
 [α]₄₃₆²⁰ = -137.11; [α]₄₃₆²⁰ = -178.52; [α]₃₆₅²⁰ = -255.60

6.2.30 Synthese von L-Serinmethylesterammoniumchlorid 120



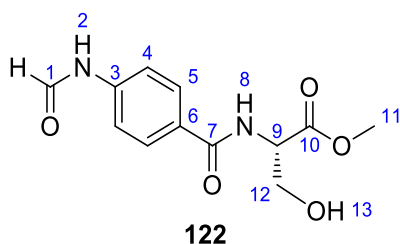
Angelehnt an die Literatur^[272] werden 15.47 g (147.18 mmol, 1.00 Äq.) L-Serin **117** in 250 mL Methanol vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur kalten Suspension werden 12.0 mL (165.42 mmol, 1.12 Äq.) Thionylchlorid vorsichtig hinzuge tropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung am Rotationsverdampfer auf ein Volumen von 20 mL reduziert und in 300 mL Aceton gefällt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mehrmals mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch das Produkt **120** erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[238] (JH-264)

Ausbeute: 83% (18.81 g, 120.89 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 8.59 (brs, 1-H₃), 5.62 (brs, 6-H), 4.07 (t, 2-H), 3.82 (d, 5-H₂), 3.73 (s, 4-H₃) ppm.

³J_{2,5} = 3.5 Hz.

6.2.31 Synthese von N-(4-Formamidobenzoyl)-L-Serinmethylester 122



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 3.00 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäure **76** in 100 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden 3.83 g (19.98 mmol, 1.10 Äq.) EDC-HCl und 2.70 g (19.98 mmol, 1.10 Äq.) HOBT gegeben und für 2.5 h gerührt. Anschließend werden 2.83 g (18.17 mmol, 1.00 Äq.) L-Serinmethylesterammoniumchlorid **120** und 6.0 mL (54.57 mmol, 3.00 Äq.) N-Methylmorpholin hinzugegeben und für 4 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Reaktionslösung im Vakuum

eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE 100%) aufgereinigt, wobei das Produkt **122** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-278, **JH-313**)

Ausbeute: 48% (2.28g, 8.58 mmol)

R_f (EE): 0.26

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.43 (s, 2- H_{cis}), 10.36 (d, 2- H_{trans}), 8.94 (d, 1- H_{trans}), 8.46 (d, 8-H), 8.33 (s, 1- H_{cis}), 7.88 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.68 (d, 4- H_{cis}), 7.30 (d, 4- H_{trans}), 5.06 (brs, 13-H), 4.53 („q“, 9-H), 3.80 („d“, 12- H_2), 3.65 (s, 11- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.5$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.7$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.7$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,9} = 7.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 171.1 (10-C), 165.9 (7- C_{cis}), 165.8 (7- C_{trans}), 162.6 (1- C_{trans}), 160.0 (1- C_{cis}), 141.4 (3- C_{trans}), 141.0 (3- C_{cis}), 129.0 (5- C_{trans}), 128.6 (6- C_{cis}), 128.5 (5- C_{cis}), 118.7 (4- C_{cis}), 116.4 (4- C_{trans}), 61.1 (12-C), 55.6 (9-C), 51.9 (11-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3290 (N-H), 1746 (C=O, Ester), 1677 (C=O, Amid), 1640 (arom.), 1536, 1227, 1063 (C-O, Alkohol), 847 cm^{-1} .

$\text{EI-MS } m/z$ (%): 266 (0.1, $[\text{M}]^+$), 248 (5, $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 236 (5.5, $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4]^+$), 204 (5.5, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 189 (13, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 164 (18, $[\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 148 (100, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 120 (17, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}]^+$), 92 (15, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}]^+$), 65 (15.5, $[\text{C}_5\text{H}_5]^+$).

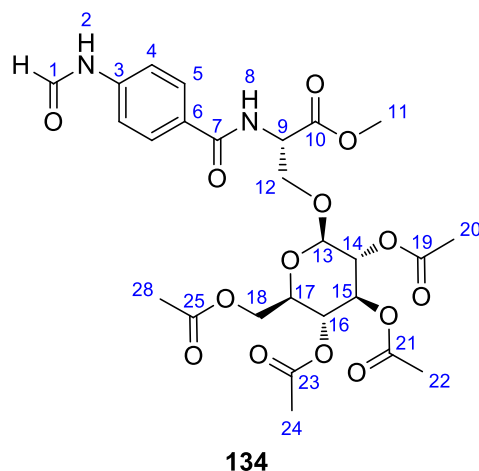
$\text{ESI-HRMS } m/z$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$):	berechnet:	267.0975 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	gefunden:	267.0974 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$\text{EA } (\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5)$:	berechnet:	C: 54.13	H: 5.30	N: 10.52
	gefunden:	C: 54.21	H: 5.00	N: 10.41

$\text{Smp.} = 149^\circ\text{C}$

$\text{ORD } (c = 0.5, \text{DMSO})$:	$[\alpha]_{589}^{20} = +17.31$;	$[\alpha]_{579}^{20} = +18.61$;	$[\alpha]_{546}^{20} = +23.71$;
	$[\alpha]_{436}^{20} = +52.43$;	$[\alpha]_{405}^{20} = +66.84$;	$[\alpha]_{365}^{20} = +110.37$

6.2.32 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Serinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **134**



In Anlehnung an die Literatur^[242] werden 2.00 g (7.51 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Serinmethylester **122** und 5.86 g (15.02 mol, 2.00 Äq.) β -D-Glucose-Pentaacetat **132** in 100 mL DCM vorgelegt. Zur Suspension werden 5.7 mL (44.98 mol, 5.99 Äq.) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ langsam zugetropft und es wird für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die entstandene braune Lösung vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:20) aufgereinigt, wobei das Produkt **134** als hellgelber Feststoff erhalten wird. (JH-314)

Ausbeute: 67% (2.98 g, 4.99 mmol)

R_f (EE): 0.56

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.42 (s, 2- H_{cis}), 10.35 (d, 2- H_{trans}), 8.94 (d, 1- H_{trans}), 8.81 (d, 8- H_{trans}), 8.61 (d, 8- H_{cis}), 8.33 (s, 1- H_{cis}), 7.85 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.67 (d, 4- H_{cis}), 7.29 (d, 4- H_{trans}), 5.26 (t, 15-H), 4.91 (m, Σ 13-H, 16-H), 4.73 (m, Σ 9-H, 14-H), 4.19 (dd, 18- H_b), 4.01 (m, Σ 12- H_2 , 17-H, 18- H_a), 3.65 (s, 11- H_3), 2.01 (s, 26- H_3), 1.98 (s, 24- H_3), 1.92 (s, 22- H_3), 1.84 (s, 20- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.3$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.8$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.8$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.5$ Hz, $^3J_{8\text{cis},9} = 7.6$ Hz, $^3J_{8\text{trans},9} = 7.4$ Hz, $^3J_{13,14} = 7.9$ Hz, $^3J_{15,16} = 9.5$ Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.3 (10-C), 170.0 (25-C), 169.5 (21-C), 169.3 (23-C), 168.9 (19-C), 165.8 (7-C_{cis}), 162.6 (1-C_{trans}), 160.0 (1-C_{cis}), 141.5 (3-C_{trans}), 141.1 (3-C_{cis}), 129.0 (5-C_{trans}), 128.6 (6-C_{cis}), 128.5 (5-C_{cis}), 118.4 (4-C_{cis}), 116.3 (4-C_{trans}), 99.1 (13-C), 72.0 (15-C), 70.7 (Σ 14-C, 17-C), 68.1 (16-C), 67.6 (12-C), 61.6 (18-C), 52.5 (9-C), 52.1 (11-C), 20.5+20.3+20.2+20.2 (Σ 20-C, 22-C, 24-C, 26-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1741 (C=O, Ester), 1507, 1363, 1211 (C-O-C), 1034 (C-O-C), 767 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 565 (0.1, [C₂₅H₂₉N₂O₁₃]⁺), 361 (0.1, [C₁₅H₂₁O₁₀]⁺), 331 (9.5, [C₁₄H₁₉O₉]⁺), 249 (57, [C₁₂H₁₃N₂O₄]⁺), 169 (36, [C₈H₉O₄]⁺), 148 (100, [C₈H₆NO₂]⁺), 120 (20, [C₇H₆NO]⁺), 92 (12, [C₆H₆N]⁺), 65 (10, [C₅H₅]⁺), 43 (70, [C₂H₃O]⁺).

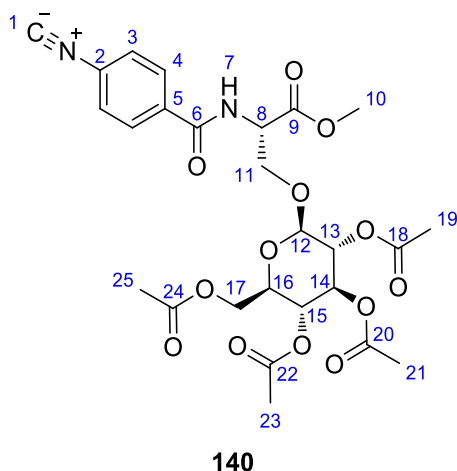
ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₁₄):	berechnet:	597.1926 [M+H] ⁺
	gefunden:	597.1926 [M+H] ⁺

EA (C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₁₄):	berechnet:	C: 52.35	H: 5.41	N: 4.70
	gefunden:	C: 52.12	H: 5.43	N: 4.31

Smp. = 109°C

ORD (c = 0.5, DMSO):	$[\alpha]_{20}^{589} = -6.28;$	$[\alpha]_{20}^{579} = -6.38;$	$[\alpha]_{20}^{546} = -5.78;$
	$[\alpha]_{20}^{436} = -9.37;$	$[\alpha]_{20}^{405} = -15.16;$	$[\alpha]_{20}^{365} = -15.86$

6.2.33 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Serinmethylester-O- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **140**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 2.49 g (4.18 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamido-benzoyl)-L-Serinmethylester-O- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **134** in 30 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden erst 4.6 mL (33.19 mmol, 7.94 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 1.2 mL (12.91 mmol, 3.09 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Lösung wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **140** als hellgrüner Feststoff erhalten wird. (JH-315)

Ausbeute: 39% (0.95 g, 1.64 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.25

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.96 (s, 7-H), 7.96 (d, 4-H₂), 7.70 (d, 3-H₂), 5.25 (t, 14-H), 4.92 (d, 12-H), 4.90 (t, 15-H), 4.73 (m, Σ 8-H, 13-H), 4.17 (dd, 17-H_b), 4.00 (m, Σ 11-H₂, 16-H, 17-H_a), 3.66 (s, 10-H₃), 2.00 (s, 25-H₃), 1.98 (s, 23-H₃), 1.92 (s, 21-H₃), 1.84 (s, 19-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.7 Hz, ³J_{7,8} = 7.5 Hz, ³J_{12,13} = 7.9 Hz, ³J_{14,15} = 9.7 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.0+169.9 (Σ 9-C, 24-C), 169.5 (20-C), 169.2 (22-C), 168.9 (18-C), 165.9 (1-C), 165.0 (6-C), 134.4 (5-C), 128.9 (4-C), 127.9 (2-C), 126.5 (3-C), 99.0 (12-C), 72.0 (14-C), 70.6 (Σ 13-C, 16-C), 68.1 (15-C), 67.3 (11-C), 61.6 (17-C), 52.6 (8-C), 52.1 (10-C), 20.4+20.3+20.2+20.1 (Σ 19-C, 21-C, 23-C, 25-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2125 (-N≡C), 1742 (C=O, Ester), 1664, 1495, 1366, 1211 (C-O-C), 1172 (C-O, Ester), 1033 (C-O-C), 857 cm⁻¹.

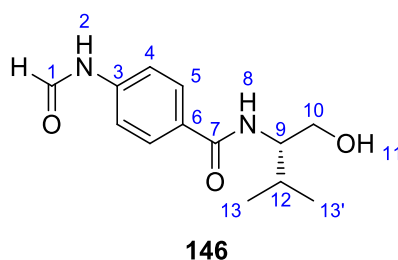
EI-MS *m/z* (%): 519 (0.1, [C₂₄H₂₇N₂O₁₁]⁺), 331 (19, [C₁₄H₁₉O₉]⁺), 231 (56.5, [C₁₂H₁₁N₂O₃]⁺), 169 (44, [C₈H₉O₄]⁺), 130 (77.5, [C₈H₄NO]⁺), 102 (48, [C₄H₈O₂]⁺), 43 (100, [C₂H₃O]⁺).

ESI-HRMS *m/z* (C₂₆H₃₀N₂O₁₃): berechnet: 579.1821 [M+H]⁺
 gefunden: 579.1816 [M+H]⁺

Smp. = 66°C

ORD (c = 0.5, DMSO): [α]₂₀⁵⁸⁹ = -27.80; [α]₂₀⁵⁷⁹ = -27.80; [α]₂₀⁵⁴⁶ = -30.00;
 [α]₂₀⁴³⁶ = -52.60; [α]₂₀⁴⁰⁵ = -68.90

6.2.34 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinol **146**



Es werden 5.00 g (47.06 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäuresuccinimidester **100** und 2.36 g (22.88 mmol, 1.20 Äq.) L-Valinol **145** in einer Mischung aus 45 mL Ethanol, 27 mL DCM und 18 mL dest. Wasser suspendiert und für 4 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die entstandene Lösung am Rotationsdampfer eingengt und der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE/MeOH 10:1) aufgereinigt. Das Produkt **146** wird als farbloser Feststoff erhalten. (JH-322, **JH-351**, JH-LG-001, JH-LG-006)

Ausbeute: 91% (4.34 g, 17.34 mmol)

R_f (EE): 0.22

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 10.35 (s, 2-H_{cis}), 10.29 (d, 2-H_{trans}), 8.91 (d, 1-H_{trans}), 8.32 (d, 1-H_{cis}), 7.83 (d, Σ 5-H_{cis}, 5-H_{trans}, 8-H), 7.65 (d, 4-H_{cis}), 7.26 (d, 4-H_{trans}), 4.54 (t, 11-H), 3.80 (m, 9-H), 3.51 („t“, 10-H₂), 1.92 (m, 12-H), 0.90 (d, 13'-H₃), 0.87 (d, 13-H₃) ppm.

³J_{1cis,2cis} = 1.7 Hz, ³J_{1trans,2trans} = 10.8 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 8.7 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.6 Hz, ³J_{12,13} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 165.8 (7-C_{cis}), 165.7 (7-C_{trans}), 162.5 (1-C_{trans}), 159.9 (1-C_{cis}), 140.8 (3-C_{trans}), 140.5 (3-C_{cis}), 130.0 (6-C_{cis}), 129.9 (6-C_{trans}), 128.8 (5-C_{trans}), 128.3 (5-C_{cis}), 118.3 (4-C_{cis}), 116.3 (4-C_{trans}), 61.4 (10-C), 56.6 (9-C), 28.6 (12-C), 19.7 (13'-C), 18.7 (13-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3319 (O-H), 1675 (C=O, Amid), 1616, 1540 (N-C=O), 1515 (arom.), 1403, 1077 (C-O, Alkohol), 840, 677 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 250 (1.5, [M]⁺), 232 (4, [C₁₃H₁₆N₂O₂]⁺), 219 (23, [C₁₂H₁₅N₂O₂]⁺), 189 (72.5, [C₁₀H₉N₂O₂]⁺), 148 (100, [C₈H₆NO₂]⁺), 120 (10, [C₇H₆NO]⁺), 92 (9, [C₆H₆N]⁺), 65 (9, [C₅H₅]⁺).

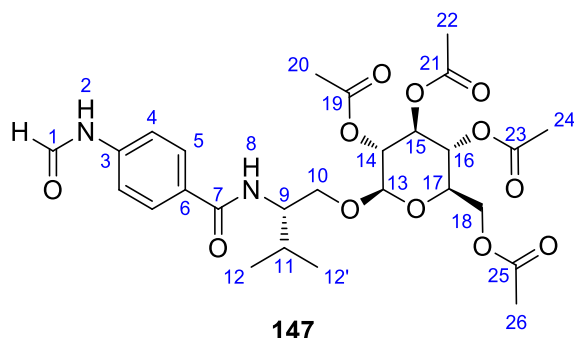
EI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃):	berechnet:	250.1312 [M] ⁺
	gefunden:	250.1311 [M] ⁺

EA (C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃):	berechnet:	C: 62.38	H: 7.25	N: 11.19
	gefunden:	C: 62.42	H: 7.57	N: 10.91

Smp. = 159°C

ORD (c = 1.0, DMSO):	[α] ₂₀ ⁵⁸⁹ = -3.69;	[α] ₂₀ ⁵⁷⁹ = -7.08;	[α] ₂₀ ⁵⁴⁶ = -6.23;
	[α] ₂₀ ⁴³⁶ = -11.11;	[α] ₂₀ ⁴⁰⁵ = -11.46;	[α] ₂₀ ³⁶⁵ = -9.82

6.2.35 Synthese von *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinol-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **147**



In Anlehnung an die Literatur^[242] werden 2.94 g (11.74 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamidobenzoyl)-L-Valinol **146** und 9.17 g (23.48 mol, 2.00 Äq.) β -D-Glucose-Pentaacetat **132** in 80 mL DCM vorgelegt. Zur Suspension werden 7.5 mL (59.18 mol, 5.04 Äq.) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ langsam zugetropft und es wird für 6 h bei RT gerührt. Anschließend wird die entstandene braune Lösung vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (EE 100%) aufgereinigt, wobei das Produkt **147** als hellbeiger Feststoff erhalten wird. (JH-323, JH-327, JH-LG-004)

Ausbeute: 82% (5.53 g, 9.52 mmol)

R_f (EE): 0.55

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 10.37 (s, 2- H_{cis}), 10.30 (d, 2- H_{trans}), 8.91 (d, 1- H_{trans}), 8.31 (d, 1- H_{cis}), 7.96 (d, 8-H), 7.83 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.64 (d, 4- H_{cis}), 7.26 (d, 4- H_{trans}), 5.23 (t, 15-H), 4.88 (t, 16-H), 4.76 (m, Σ 13-H, 14-H), 4.17 (m, 18- H_b), 4.06-3.83 (m, Σ 9-H, 10- H_b , 17-H, 18- H_a), 3.60 (dd, 10- H_a), 1.99 (s, 26- H_3), 1.97 (s, 24- H_3), 1.92 (s, 22- H_3), 1.87 (m, 11-H), 1.78 (s, 20- H_3), 0.87 („t“, Σ 11- H_3 , 11'- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.7$ Hz, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 10.8$ Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 8.5$ Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}} = 8.5$ Hz, $^3J_{8,9} = 8.5$ Hz, $^3J_{11,12} = 6.2$ Hz, $^3J_{15,16} = 9.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 170.0 (25-C), 169.5 (21-C), 169.3 (23-C), 168.8 (19-C), 165.9 (7- C_{cis}), 165.8 (7- C_{trans}), 162.6 (1- C_{trans}), 159.9 (1- C_{cis}), 140.9 (3- C_{trans}), 140.6 (3- C_{cis}), 129.8 (6- C_{cis}), 129.7 (6- C_{trans}), 128.8 (5- C_{trans}), 128.3 (5- C_{cis}), 118.3 (4- C_{cis}), 116.3

(4- C_{trans}), 99.8 (13-C), 72.1 (15-C), 70.8 (14-C), 70.5 (17-C), 69.5 (10-C), 68.2 (16-C), 61.7 (18-C), 54.2 (9-C), 28.9 (11-C), 20.4+20.3+20.2 (Σ 22-C, 24-C, 26-C), 20.0 (20-C), 19.4 (12'-C), 18.6 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1744 (C=O, Ester), 1505, 1366, 1215 (C-O-C), 1034 (C-O-C), 850, 765 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 580 (0.5, $[M]^+$), 537 (2.5, $[C_{24}H_{29}N_2O_{12}]^+$), 331 (11.5, $[C_{14}H_{19}O_9]^+$), 233 (24, $[C_{13}H_{17}N_2O_2]^+$), 219 (19, $[C_{12}H_{15}N_2O_4]^+$), 169 (17, $[C_8H_9O_4]^+$), 148 (100, $[C_8H_6NO_2]^+$), 120 (16.5, $[C_7H_6NO]^+$), 43 (10.5, $[C_2H_3O]^+$).

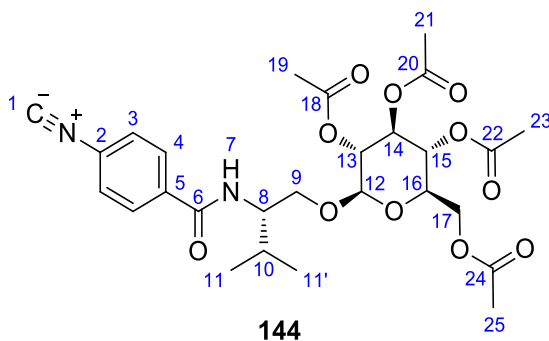
ESI-HRMS m/z ($C_{27}H_{36}N_2O_{12}$): berechnet: 581.2341 $[M+H]^+$
 gefunden: 581.2344 $[M+H]^+$

EA ($C_{27}H_{36}N_2O_{12}$):	berechnet:	C: 55.86	H: 6.25	N: 4.83
	gefunden:	C: 55.77	H: 6.17	N: 5.20

Smp. = 76°C

ORD (c = 1.0, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = -8.53$; $[\alpha]_{20}^{579} = -11.87$; $[\alpha]_{20}^{546} = -11.77$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = -19.85$; $[\alpha]_{20}^{405} = -21.84$

6.2.36 Synthese von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Valinol-O- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **144**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 5.23 g (9.02 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Formamido-benzoyl)-L-Valinol-O- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **147** in 120 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden erst 12.5 mL (89.68 mmol, 9.95 Äq.) Triethylamin und dann

vorsichtig 2.6 mL (27.80 mmol, 3.08 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Lösung wird für 13 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=2:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **144** als farbloser Feststoff erhalten wird. (JH-324, **JH-328**, JH-LG-007)

Ausbeute: 66% (3.31 g, 5.88 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.34

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.27 (s, 7-H), 7.94 (d, 4-H₂), 7.67 (d, 3-H₂), 5.22 (t, 14-H), 4.88 (t, 15-H), 4.76 (m, Σ 12-H, 13-H), 4.17 (dd, 17-H_b), 4.04-3.85 (m, Σ 8-H, 9-H_b, 16-H, 17-H_a), 3.61 (d, 9-H_a), 1.98 (s, 25-H₃), 1.97 (s, 23-H₃), 1.91 (s, 21-H₃), 1.85 (m, 10-H), 1.77 (s, 19-H₃), 0.89 (11'-H₃), 0.87 (11-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.5 Hz, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, ³J_{10,11} = 6.8 Hz, ³J_{14,15} = 9.5 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 169.9 (24-C), 169.5 (20-C), 169.2 (22-C), 168.7 (18-C), 165.6 (1-C), 164.9 (6-C), 135.7 (5-C), 128.8 (4-C), 127.5 (2-C), 126.2 (3-C), 99.7 (12-C), 72.0 (14-C), 70.8 (13-C), 70.5 (16-C), 69.2 (9-C), 68.2 (15-C), 61.7 (17-C), 54.5 (8-C), 28.8 (10-C), 20.4+20.3+20.2 (Σ 21-C, 23-C, 25-C), 20.0 (19-C), 19.3 (11'-C), 18.5 (11-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2131 (-N≡C), 1747 (C=O, Ester), 1641, 1533, 1499, 1367, 1217 (C-O-C), 1033 (C-O-C), 855, 763 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 562 (1, [M]⁺), 519 (5.5, [C₂₄H₂₇N₂O₁₁]⁺), 331 (63, [C₁₄H₁₉O₉]⁺), 215 (100, [C₁₃H₁₅N₂O]⁺), 201 (77.5, [C₁₂H₁₃N₂O]⁺), 169 (78.5, [C₈H₉O₄]⁺), 130 (94, [C₈H₄NO]⁺), 43 (29, [C₂H₃O]⁺).

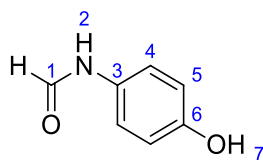
ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₁₁):	berechnet:	563.2235 [M+H] ⁺
	gefunden:	563.2239 [M+H] ⁺

EA (C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₁₁):	berechnet:	C: 57.64	H: 6.09	N: 4.98
	gefunden:	C: 57.60	H: 5.95	N: 4.66

Smp. = 157°C

ORD (c = 0.5, DMSO):	$[\alpha]_{20}^{589} = -22.74;$	$[\alpha]_{20}^{579} = -22.14;$	$[\alpha]_{20}^{546} = -23.25$
	$[\alpha]_{20}^{436} = -42.58;$	$[\alpha]_{20}^{405} = -51.80;$	$[\alpha]_{20}^{365} = -65.53$

6.2.37 Synthese von 4-Formamidophenol **150**



150

In Anlehnung an die Literatur^[279] werden 4.02 g (36.87 mmol, 1.00 Äq.) 4-Aminophenol **149** und 20 mL (0.53 mol, 14.38 Äq.) konz. Ameisensäure in einem Kolben mit aufgesetztem Dimrothkühler vorgelegt. Die Lösung wird auf 70°C erhitzt und für 21 h gerührt. Anschließend wird die dunkelrote Lösung mit dest. Wasser verdünnt und mehrmals mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **150** wird als hellvioletter Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[279] (JH-280)

Ausbeute: 90% (4.53 g, 33.06 mmol)

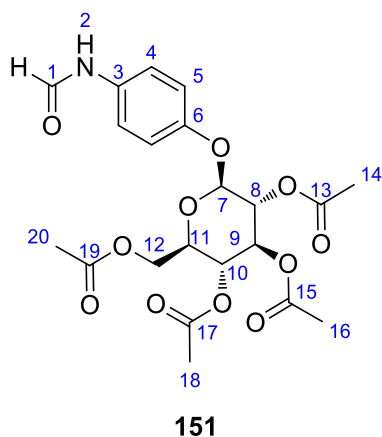
R_f (EE): 0.66

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 9.94 (s, 2-H_{cis}), 9.85 (d, 2-H_{trans}), 9.24 (brs, 7-H), 8.50 (d, 1-H_{trans}), 8.16 (d, 1-H_{cis}), 7.38 (d, 4-H_{cis}), 6.98 (d, 4-H_{trans}), 6.71 (d, Σ 5-H_{cis}, 5-H_{trans}) ppm.

³J_{1cis,2cis} = 2.0 Hz, ³J_{1trans,2trans} = 11.2 Hz, ³J_{4cis,5cis} = 9.9 Hz, ³J_{4trans,5trans} = 8.8 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 162.6 (1-C_{trans}), 158.9 (1-C_{cis}), 154.3 (6-C_{trans}), 153.6 (6-C_{cis}), 130.0 (3-C_{cis}), 129.7 (3-C_{trans}), 120.9 (4-C_{cis}), 120.3 (4-C_{trans}), 115.9 (5-C_{trans}), 115.2 (5-C_{cis}) ppm.

6.2.38 Synthese von 4-Formamidophenyloxy-O- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **151**



In Anlehnung an die Literatur^[242] werden 1.02 g (7.43 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamido-phenol **150** und 4.30 g (11.01 mol, 1.48 Äq.) β -D-Glucose-Pentaacetat **132** in 70 mL DCM vorgelegt. Zur Suspension werden 5.6 mL (44.19 mol, 5.95 Äq.) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ langsam zugetropft und es wird für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird die entstandene orangene Lösung vorsichtig mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **151** als rotbrauner Feststoff erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[236] (JH-LG-010)

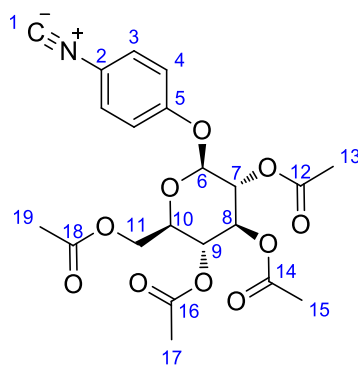
Ausbeute: 39% (1.32 g, 2.83 mmol)

R_f (EE): 0.69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K): δ = 8.54 (d, 1- H_{trans}), 8.32 (d, 1- H_{cis}), 8.08 (brs, 2- H_{trans}), 7.47 (m, Σ 2- H_{cis} , 4- H_{cis}), 6.98 (m, Σ 4- H_{trans} , 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 5.32-5.00 (m, Σ 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 4.27 (dd, 12- H_b), 4.15 (m, 12- H_a), 3.87-3.80 (m, 11-H), 2.06+2.05+2.03+2.02 (jeweils s, Σ 14- H_3 , 16- H_3 , 18- H_3 , 20- H_3) ppm.

$^3J_{1\text{cis},2\text{cis}} = 1.7 \text{ Hz}$, $^3J_{1\text{trans},2\text{trans}} = 11.6 \text{ Hz}$, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}} = 9.0 \text{ Hz}$.

6.2.39 Synthese von 4-Isonitrilphenyloxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **148**



148

In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 1.21 g (2.58 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidophenyl-oxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **151** in 40 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden erst 2.9 mL (20.92 mmol, 8.11 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 0.75 mL (8.07 mmol, 3.13 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Lösung wird für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach Trennen der Phasen wird die wässrige Phase noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=1:3) aufgereinigt, wobei das Produkt **148** als hellgelber Feststoff erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[236] (JH-LG-011)

Ausbeute: 59% (0.68 g, 1.52 mmol)

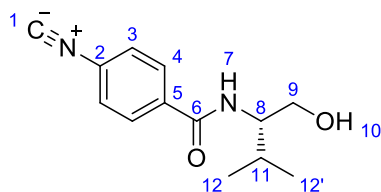
R_f (EE/PE=1:2): 0.28

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 7.32 (d, 3-H₂), 6.98 (d, 4-H₂), 5.32-5.08 (m, Σ 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 4.27 (dd, 11-H_b), 4.16 (dd, 11-H_a), 3.90-3.84 (m, 10-H), 2.06+2.05+2.04+2.03 (jeweils s, Σ 13-H₃, 15-H₃, 17-H₃, 19-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 9.0 Hz, ³J_{10,11b} = 5.4 Hz, ³J_{10,11a} = 2.5 Hz.

ORD (c = 1.0, DMSO): [α]₅₈₉²⁰ = -9.62; [α]₅₇₉²⁰ = -13.43; [α]₅₄₆²⁰ = -13.78;
 [α]₄₃₆²⁰ = -25.91; [α]₄₀₅²⁰ = -31.82

6.2.40 Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153**



153

Es werden 1.50 g (6.14 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105** und 0.76 g (7.37 mmol, 1.20 Äq.) L-Valinol **145** in 30 mL THF vorgelegt und mit 1.0 mL (7.37 mmol, 1.20 Äq.) Triethylamin versetzt. Die hellgelbe Suspension wird für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird diese filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:2) aufgereinigt, wobei das Produkt **153** als ockerfarbener Feststoff erhalten wird. (JH-346, JH-387)

Ausbeute: 82% (1.17 g, 5.02 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.21

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 8.13 (d, 7-H), 7.97 (d, 4- H_2), 7.65 (d, 3- H_2), 4.56 (t, 10-H), 3.81 (m, 8-H), 3.52 (m, 9- H_2), 1.91 (m, 11-H), 0.90 (d, 12'- H_3), 0.87 (d, 12- H_3) ppm.
 $^3J_{3,4}$ = 8.4 Hz, $^3J_{7,8}$ = 8.9 Hz, $^3J_{8,11}$ = 4.9 Hz, $^3J_{9,10}$ = 5.9 Hz, $^3J_{12,13}$ = 6.9 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 165.5 (1-C), 165.0 (6-C), 136.0 (5-C), 128.9 (4-C), 127.4 (2-C), 126.2 (3-C), 61.2 (9-C), 56.9 (8-C), 28.6 (11-C), 19.6 (12'-C), 18.7 (12-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3281 (O-H), 2127 ($-\text{N}\equiv\text{C}$), 1638, 1622, 1545, 1289, 1069 (C-O, Alkohol), 855 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 232 (0.1, $[\text{M}]^+$), 201 (38, $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$), 189 (13.5, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 171 (11.5, $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$), 130 (100, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}]^+$), 102 (43.5, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

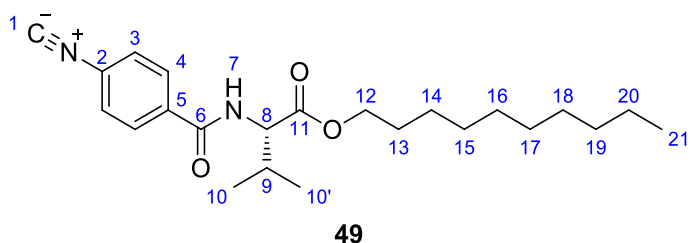
EI-HRMS m/z ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$):	berechnet:	232.1206 $[\text{M}]^+$
	gefunden:	232.1198 $[\text{M}]^+$

EA (C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂):	berechnet:	C: 67.22	H: 6.94	N: 12.06
	gefunden:	C: 66.90	H: 7.13	N: 12.15

Smp. = 99°C

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +1.38$; $[\alpha]_{20}^{579} = +2.77$; $[\alpha]_{20}^{546} = +4.85$

6.2.41 Synthese von 4-Isonitrilbenzoyl-L-Valindecylester **49**



Es werden 1.20 g (4.91 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105** und 2.11 g (4.91 mmol, 1.00 Äq.) L-Valindecylesterammoniumtosylat **154** in 30 mL THF vorgelegt und mit 1.4 mL (10.11 mmol, 2.06 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Suspension wird für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wird das orangene Gemisch am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE 4:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **49** als dunkelgrünes Öl erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[209, 221] (JH-376)

Ausbeute: 65% (1.22 g, 3.15 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 300 K): δ = 7.83 (d, 4-H₂), 7.44 (d, 3-H₂), 6.68 (d, 7-H), 4.74 (dd, 8-H), 4.17 (m, 12-H₂), 2.29 (m, 9-H), 1.66 (m, 13-H₂), 1.43-1.17 (m, Σ 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂, 17-H₂, 18-H₂, 19-H₂, 20-H₂), 0.99 („t“, Σ 10-H₃, 10'-H₃), 0.87 (t, 21-H₃) ppm.

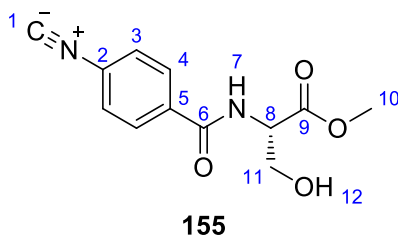
³J_{3,4} = 8.4 Hz, ³J_{7,8} = 8.4 Hz, ³J_{8,9} = 4.7, ³J_{21,22} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, 300 K): δ = 172.2 (11-C), 166.9 (1-C), 165.7 (6-C), 135.2 (5-C), 129.2 (2-C), 128.5 (4-C), 126.8 (3-C), 65.9 (12-C), 57.8 (8-C), 32.0+29.6+29.4+29.3+28.7+26.0+22.8 (Σ 14-C, 15-C, 16-C, 17-C, 18-C, 19-C, 20-C), 19.1 (10'-C), 18.0 (10-C), 14.2 (21-C) ppm.

EI-MS m/z (%): 386 (0.1, $[M]^+$), 201 (100, $[C_{12}H_{13}N_2O]^+$), 130 (63, $[C_8H_4NO]^+$), 102 (17.5, $[C_7H_4N]^+$).

ESI-HRMS m/z ($C_{23}H_{34}N_2O_3$):
berechnet: 387.2642 $[M+H]^+$
gefunden: 387.2643 $[M+H]^+$

6.2.42 Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester **155**



Es werden 2.55 g (16.38 mmol, 2.00 Äq.) L-Serinmethylesterammoniumchlorid **120** in 100 mL THF vorgelegt, mit 4.5 mL (32.47 mmol, 3.96 Äq.) Triethylamin versetzt und zunächst für 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 2.00 g (8.19 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilobenzoesäuresuccinimidester **105** zur Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 19 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 1:3) aufgereinigt, wobei das Produkt **155** als hellgelber Feststoff erhalten wird. (JH-369, JH-372, **JH-400**)

Ausbeute: 59% (1.19 g, 4.77 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.18

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): δ = 8.78 (d, 7-H), 8.00 (d, 4- H_2), 7.70 (d, 3- H_2), 5.04 (t, 10-H), 4.55 (m, 8-H), 3.80 (t, 11- H_2), 3.65 (s, 10- H_3) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.6 Hz, $^3J_{7,8}$ = 7.4 Hz, $^3J_{8,11}$ = 5.7 Hz, $^3J_{11,12}$ = 6.2 Hz.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, 300 K): δ = 170.8 (9-C), 165.8 (1-C), 165.1 (6-C), 134.7 (5-C), 129.0 (4-C), 127.9 (2-C), 126.4 (3-C), 60.9 (11-C), 55.7 (8-C), 51.9 (10-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2131 ($-N\equiv C$), 1734 ($C=O$, Ester), 1625, 1513, 1214, 1051 ($C-O$, Alkohol), 862, 763 cm^{-1} .

EI-MS m/z (%): 230 (4, $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 218 (15.5, $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3]^+$), 189 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 130 (100, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}]^+$), 102 (51.5, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

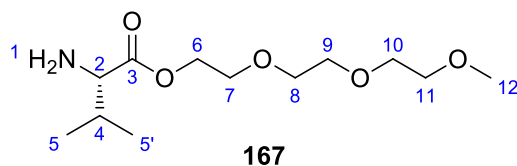
ESI-HRMS m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$):
berechnet: 249.0870 $[\text{M}+\text{H}]^+$
gefunden: 249.0871 $[\text{M}+\text{H}]^+$

EA ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$):
berechnet: C: 58.06 H: 4.87 N: 11.29
gefunden: C: 57.78 H: 4.75 N: 11.11

Smp. = 118°C

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +14.56$; $[\alpha]_{20}^{579} = +16.75$; $[\alpha]_{20}^{546} = +21.34$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = +43.68$; $[\alpha]_{20}^{405} = +53.55$

6.2.43 Synthese von L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester **167**



In einem Rundkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Dimrothkühler werden 3.00 g (25.61 mmol, 1.00 Äq.) L-Valin **98**, 5.85 g (30.73 mmol, 1.20 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und 4.5 mL (28.50 mmol, 1.11 Äq.) Triethylenglycolmonomethylether **166** in 30 mL Toluol suspendiert. Das Gemisch wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Im Anschluss wird die klare braune Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der ölige Rückstand wird in DCM aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden zunächst getrennt und die organische Phase wird noch einmal mit ges. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit dest. Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **167** wird als braunes Öl erhalten. (JH-432)

Ausbeute: 41% (2.73 mg, 10.37 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 4.23-4.10 (m, 6-H₂), 3.60+3.54-3.49+3.42 (m, Σ 7-H₂, 8-H₂, 9-H₂, 10-H₂), 3.24 (s, 12-H₃), 3.18 (d, 2-H), 3.11 (brs, 1-H₂), 1.86 (m, 4-H), 0.88 (d, 5'-H₃), 0.84 (d, 5-H₃) ppm.

³J_{2,4} = 5.3 Hz, ³J_{4,5} = 6.8 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 174.9 (3-C), 71.3 (11-C), 69.8+69.7+68.4 (Σ 7-C, 8-C, 9-C, 10-C), 63.2 (6-C), 59.3 (8-C), 58.1 (12-C), 31.8 (4-C), 19.0 (5'-C), 17.4 (5-C) ppm.

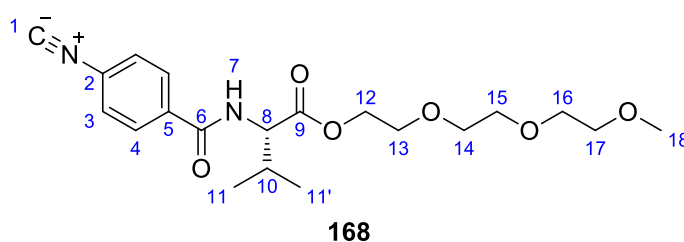
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2874 (N-H), 1732 (C=O, Ester), 1455, 1103, 1033 (C-O-C), 850 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 263 (0.05, [M]⁺), 220 (6.3, [C₉H₁₈NO₅]⁺), 176 (3.9, [C₇H₁₄NO₄]⁺), 100 (4.6, [C₅H₁₀NO]⁺), 86 (6.6, [C₄H₁₀O₂]⁺), 74 (100, [C₃H₆O₂]⁺), 59 (18.1, [C₃H₇O]⁺).

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₂ H ₂₅ NO ₅):	berechnet:	264.1806 [M+H] ⁺
	gefunden:	264.1808 [M+H] ⁺

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +6.27$; $[\alpha]_{20}^{579} = +7.66$; $[\alpha]_{20}^{546} = +11.25$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = +20.20$; $[\alpha]_{20}^{405} = +25.18$

6.2.44 Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester **168**



Es werden 2.16 g (8.19 mmol, 2.00 Äq.) L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester **167** und 1.00 g (4.10 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105** in 50 mL THF vorgelegt und mit 1.0 mL (7.17 mmol, 1.75 Äq.) Triethylamin versetzt. Die Suspension wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die braune Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 2:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **168** als rotbraunes Öl erhalten wird. (JH-433)

Ausbeute: 76% (1.21 g, 3.08 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.27

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.78 (d, 7-H), 7.98 (d, 4-H₂), 7.68 (d, 3-H₂), 4.30 („t“, 8-H), 4.28-4.12 (m, 12-H₂), 3.62+3.52-3.46+3.41 (m, Σ 13-H₂, 14-H₂, 15-H₂, 16-H₂), 3.23 (s, 18-H₃), 2.19 (m, 10-H), 0.99 (d, 11'-H₃), 0.95 (d, 11-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.4 Hz, ³J_{7,8} = 7.8 Hz, ³J_{10,11} = 6.9 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 171.4 (9-C), 165.7 (1-C), 165.6 (6-C), 134.9 (5-C), 129.2 (4-C), 127.8 (2-C), 126.3 (3-C), 71.3 (17-C), 69.7+69.6+68.3 (Σ 13-C, 14-C, 15-C, 16-C), 63.7 (12-C), 58.8 (8-C), 58.0 (18-C), 29.5 (10-C), 19.0 (11'-C), 18.9 (11-C) ppm.

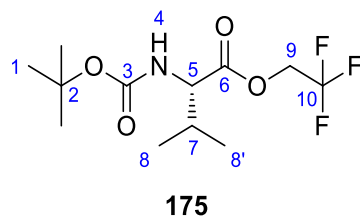
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2876 (N-H), 2123 (-N≡C), 1738 (C=O, Ester), 1648, 1531, 1496, 1100 (C-O-C), 856 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 392 (0.2, [M]⁺), 377 (1.2, [C₁₉H₂₅N₂O₆]⁺), 347 (1.4, [C₁₈H₂₃N₂O₅]⁺), 333 (3.9, [C₁₇H₂₁N₂O₅]⁺), 273 (21.1, [C₁₅H₁₇N₂O₃]⁺), 229 (6.8, [C₁₃H₁₃N₂O₂]⁺), 201 (72.7, [C₁₂H₁₃N₂O]⁺), 130 (100, [C₈H₄NO]⁺), 102 (33.1, [C₇H₄N]⁺).

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₆):	berechnet:	393.2020 [M+H] ⁺
	gefunden:	393.2021 [M+H] ⁺

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +20.76$; $[\alpha]_{20}^{579} = +22.85$; $[\alpha]_{20}^{546} = +28.31$

6.2.45 Synthese von *N*-Boc-L-Valintrifluorethylester **175**



In Anlehnung an die Literatur^[225] werden 1.20 g (5.52 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-L-Valin **103**, 0.45 mL (6.17 mmol, 1.12 Äq.) Trifluorethanol **174** und 67.5 mg (0.55 mmol, 0.10 Äq.) DMAP in 20 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden 1.17 g (6.08 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl gegeben und für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung dreimal mit dest. Wasser, einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **175** wird als farblose Flüssigkeit erhalten. (JH-443)

Ausbeute: 81% (1.34 g, 4.46 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.92

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.34 (d, 4-H), 4.83 (m, 9-H_b), 4.73 (9-H_a), 3.92 („t“, 5-H), 2.03 (m, 7-H), 1.38 (s, 1-H₉), 0.89 („t“, Σ 8-H₃, 8'-H₃) ppm.

³J_{4,5} = 7.8 Hz, ³J_{7,8} = 7.0 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.8 (6-C), 155.8 (3-C), 165.8 (1-C), 123.3 (q, 10-C), 78.4 (2-C), 59.8 (q, 9-C), 59.4 (5-C), 29.4 (7-C), 28.1 (1-C), 18.7 (11'-C), 18.3 (11-C) ppm.

²J_{9C,10F} = 35.3 Hz, ¹J_{10C,10F} = 277.0 Hz.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -72.4 (10-F) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2972, 1761, 1710, 1502, 1367, 1282, 1149 (C-F), 977 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 299 (0.05, [M]⁺), 284 (0.3, [C₁₁H₁₇F₃NO₄]⁺), 172 (21.1, [C₉H₁₈NO₂]⁺), 116 (44.6, [C₅H₁₀NO₂]⁺), 72 (46, [C₄H₁₀N]⁺), 57 (100, [C₄H₉]⁺).

ESI-HRMS m/z ($C_{12}H_{20}F_3NO_4$):

berechnet: 300.1428 $[M+H]^+$

gefunden: 300.1419 $[M+H]^+$

ORD ($c = 0.5$, DMSO):

$[\alpha]_{20}^{589} = -11.06$;

$[\alpha]_{20}^{579} = -11.36$;

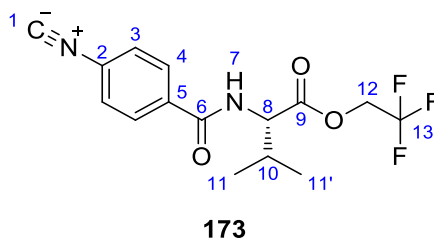
$[\alpha]_{20}^{546} = -10.96$;

$[\alpha]_{20}^{436} = -20.93$;

$[\alpha]_{20}^{405} = -24.72$;

$[\alpha]_{20}^{365} = -26.71$

6.2.46 Synthese von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintrifluorethylester **173**



In Anlehnung an die Literatur^[276] werden zunächst 1.00 g (3.34 mmol, 1.11 Äq.) *N*-Boc-L-Valintrifluorethylester **175** in 5 mL DCM gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 2.15 mL (28.02 mmol, 11.11 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird bei RT bis zur vollständigen Entschützung des Eduktes gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Um die überschüssige Trifluoressigsäure vollständig zu entfernen, wird der Rückstand mehrmals in DCM aufgenommen und im Vakuum eingengt. Das TFA-Salz **176** wird als hochviskoses Öl erhalten und ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

Nach dem Lösen des viskosen Rückstands in 20 mL THF wird durch Zugabe von Triethylamin ein pH-Wert von 9-10 eingestellt. Anschließend werden 734.4 mg (3.01 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilobenzoesäuresuccinimidester **105** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 42 h bei RT gerührt. Die braune Lösung wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (PE/EE 3:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **173** als hellgelber Feststoff erhalten wird. (JH-444)

Ausbeute: 77% (837.0 mg, 2.55 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.90

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 8.92$ (d, 7-H), 7.98 (d, 4- H_2), 7.69 (d, 3- H_2), 4.87 (m, 12- H_b), 4.77 (12- H_a), 4.36 (t, 8-H), 2.22 (m, 10-H), 1.02 (d, 11'- H_3), 0.97 (d, 11- H_3) ppm.
 $^3J_{3,4} = 8.7$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.3$ Hz, $^3J_{8,10} = 7.3$ Hz, $^3J_{10,11} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.2 (9-C), 165.9 (6-C), 165.8 (1-C), 134.6 (5-C), 129.2 (4-C), 127.9 (2-C), 126.4 (3-C), 125.6 (q, 13-C), 59.9 (q, 12-C), 58.8 (8-C), 29.3 (10-C), 18.9 (11'-C), 18.8 (11-C) ppm.

²J_{12C,13F} = 34.9 Hz, ¹J_{13C,13F} = 278.0 Hz.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -72.3 (13-F) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3320, 2972, 2140 (-N≡C), 1764 (C=O, Ester), 1643 (C=O, Amid), 1530, 1500, 1282, 1160 (C-F), 1126, 977, 857 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 328 (1.9, [M]⁺), 313 (0.5, [C₁₄H₁₃F₃N₂O₃]⁺), 286 (7.8, [C₁₂H₉F₃N₂O₃]⁺), 201 (43.6, [C₁₂H₁₃N₂O]⁺), 186 (16.8, [C₁₀H₆N₂O₂]⁺), 130 (100, [C₈H₄NO]⁺), 102 (40.9, [C₇H₄N]⁺).

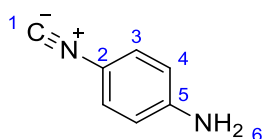
EI-HRMS *m/z* (C₁₅H₁₅F₃N₂O₃): berechnet: 328.1029 [M]⁺

gefunden: 328.1010 [M]⁺

Smp. = 111°C

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +18.32$; $[\alpha]_{20}^{579} = +19.43$; $[\alpha]_{20}^{546} = +24.46$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = +46.10$; $[\alpha]_{20}^{405} = +61.41$

6.2.47 Synthese von 4-Isonitrilolanilin **180**



180

Gemäß der Literatur^[262] werden 10.00 g (92.47 mmol, 1.00 Äq.) 1,4-Diaminobenzol **179**, 40 mL Ethanol und 133 mL Chloroform in einem Kolben mit aufgesetztem Dimrothkühler vorgelegt. Eine Lösung aus 66.70 g (1.19 mol, 12.86 Äq.) Kaliumhydroxid und 260 mL dest. Wasser werden vorsichtig hinzugegeben und das Gemisch wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromato-

graphisch (PE/EE=2:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **180** ockerfarbener Feststoff erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[262] (JH-397)

Ausbeute: 44% (4.79 g, 40.56 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.71

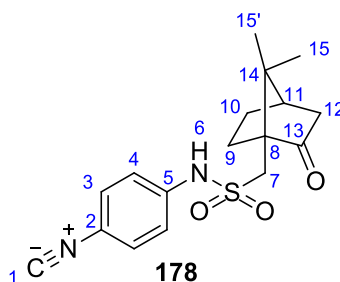
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 300 K): δ = 7.13 (d, 3- H_2), 6.58 (d, 4- H_2), 3.96 (brs, 6-H) ppm.

$^3J_{3,4}$ = 8.3 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 300 K): δ = 161.2 (1-C), 147.5 (5-C), 127.6 (3-C), 116.9 (2-C), 114.8 (4-C) ppm.

$^3J_{1,\text{N}}$ = 6.1 Hz, $^3J_{2,\text{N}}$ = 14.2 Hz.

6.2.48 Synthese von 4-Isonitrilphenyl-(+)-Camphersulfonamid **178**



In Anlehnung an die Literatur^[280] werden 1.06 g (4.23 mmol, 1.00 Äq.) (+)-Camphersulfonylchlorid **181** in 25 mL THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zum Gemisch werden 0.6 mL (4.31 mmol, 1.02 Äq.) Triethylamin sowie 0.50 g (4.23 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitril-anilin **180** hinzugegeben und es wird für 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird die hellgelbe Suspension abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch (PE/EE=3:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **178** in Form von farblosen Kristallen erhalten wird. (JH-398)

Ausbeute: 68% (0.96 g, 2.88 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.71

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 8.07 (brs, 6-H), 7.33 (m, Σ 3-H₂, 4-H₂), 3.34 (d, 7-H_b), 2.94 (d, 7-H_a), 2.43 (dq, 12-H_b), 2.16-2.00 (m, Σ 9-H₂, 10-H_b, 11-H), 1.98 (d, 12-H_a), 1.48 (m, 10-H_a), 0.97 (s, 15-H₃), 0.84 (s, 15'-H₃) ppm.

³J_{7a,7b} = 15.3 Hz, ³J_{12a,12b} = 18.7 Hz.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, 300 K): δ = 217.8 (13-C), 164.6 (1-C), 138.8 (5-C), 127.7 (3-C), 123.4 (2-C), 121.9 (4-C), 59.7 (8-C), 50.0 (7-C), 49.3 (14-C), 43.2 (12-C), 42.9 (11-C), 27.5 (9-C), 27.1 (10-C), 20.0 (15'-C), 19.4 (15-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3268 (N-H), 2128 (-N≡C), 1742 (C=O, Ester), 1503, 1335 (-SO₂-), 1283, 1142 (-SO₂-), 910 (S-N), 851 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 332 (27.4, [M]⁺), 215 (100, [C₁₀H₁₅O₃S]⁺), 151 (60.1, [C₁₀H₁₅O]⁺), 123 (70.4, [C₈H₁₁O]⁺), 109 (79.7 [C₇H₉O]⁺), 81 (52.2, [H₂O₃S]⁺).

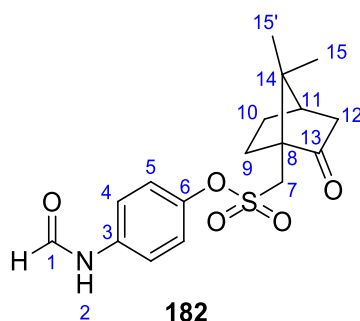
EI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S):	berechnet:	332.1189 [M] ⁺
	gefunden:	332.1182 [M] ⁺

EA (C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S):	berechnet:	C: 61.42	H: 6.06	N: 8.43
	gefunden:	C: 61.29	H: 6.16	N: 8.38

Smp. = 164°C

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +26.57$; $[\alpha]_{20}^{579} = +29.09$; $[\alpha]_{20}^{546} = +35.76$

6.2.49 Synthese von 4-Formamidophenyl-(+)-Camphersulfonat **182**



In Anlehnung an die Literatur^[280] werden 1.00 g (7.29 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidophenol **150** und 1.83 g (7.29 mmol, 1.00 Äq.) (+)-Camphersulfonylchlorid **181** in 40 mL THF vorgelegt. Zum Gemisch werden 1.2 mL (8.61 mmol, 1.18 Äq.) Triethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 21 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EE=1:2) aufgereinigt. Das Produkt **182** wird als rotbraunes Öl erhalten. (JH-431)

Ausbeute: 92% (2.35 g, 6.69 mmol)

R_f (EE): 0.73

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 300 K): δ = 10.33 (s, 2-H_{cis}), 10.23 (d, 2-H_{trans}), 8.80 (d, 1-H_{trans}), 8.30 (s, 1-H_{cis}), 7.68 (4-H_{cis}), 7.33 (d, Σ 4-H_{trans}, 5-H_{cis}, 5-H_{trans}), 3.68 (d, 7-H_b), 3.51 (d, 7-H_a), 2.42-2.26 (m, Σ 9-H_b, 12-H_b), 2.08 (t, 11-H), 2.02-1.93 (m, Σ 10-H_b, 12-H_a), 1.61 (m, 9-H_a), 1.44 (m, 10-H_a), 1.04 (s, 15-H₃), 0.83 (s, 15'-H₃) ppm.

³J_{1trans,2trans} = 10.8 Hz, ³J_{1cis,2cis} = 1.8 Hz, ³J_{3,4} = 9.0 Hz, ³J_{7a,7b} = 15.1 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, 300 K): δ = 213.4 (12-C), 162.6 (1-C_{trans}), 159.7 (1-C_{cis}), 144.8 (6-C_{trans}), 144.4 (6-C_{cis}), 137.5 (3-C_{trans}), 137.2 (3-C_{cis}), 123.3 (5-C_{trans}), 122.8 (5-C_{cis}), 120.4 (4-C_{cis}), 118.6 (4-C_{trans}), 57.5 (8-C), 47.9 (14-C), 47.1 (7-C), 42.1 (11-C), 41.9 (12-C), 26.2 (10-C), 24.9 (9-C), 19.2+19.1 (Σ 15-C, 15'-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3276, 2962, 1743 (C=O, Ester), 1677, 1504, 1368 (-SO₂-), 1146 (-SO₂-), 859, 840 cm⁻¹.

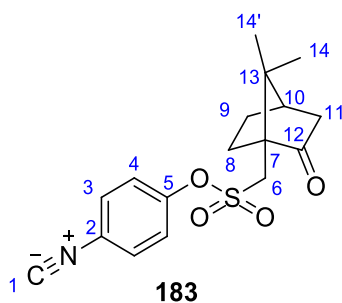
EI-MS m/z (%): 351 (3, [M]⁺), 215 (100, [C₁₀H₁₅O₃S]⁺), 151 (56.2, [C₁₀H₁₅O]⁺), 137 (97.6, [C₇H₇NO₂]⁺), 109 (83.6 [C₇H₉O]⁺), 81 (48.2, [H₂O₃S]⁺).

ESI-HRMS m/z ($C_{17}H_{21}NO_5S$): berechnet: 351.1135 $[M]^+$
 gefunden: 351.1138 $[M]^+$

EA ($C_{17}H_{21}NO_5S$): berechnet: C: 58.10 H: 6.02 N: 3.99
 gefunden: C: 57.89 H: 6.43 N: 4.00

ORD ($c = 0.5$, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +24.23$; $[\alpha]_{20}^{579} = +26.98$; $[\alpha]_{20}^{546} = +33.98$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = +70.02$; $[\alpha]_{20}^{405} = +96.32$; $[\alpha]_{20}^{365} = +171.26$

6.2.50 Synthese von 4-Isonitrilphenyl-(+)-Camphersulfonat **183**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 1.67 g (4.75 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidophenyl-(+)-Camphersulfonat **182** in 20 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Zur Lösung werden erst 5.3 mL (38.23 mmol, 8.05 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 0.9 mL (9.69 mmol, 2.04 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Das Gemisch wird für 15 h bei RT gerührt. Es entsteht eine braune Suspension, die zunächst filtriert wird. Das Filtrat wird vorsichtig mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der wässrige Rückstand zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (PE/EE=2:1) aufgereinigt, wobei das Produkt **183** als hellgelber kristalliner Feststoff erhalten wird. (JH-434)

Ausbeute: 76% (1.21 g, 3.61 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.78

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.72 (d, 3-H₂), 7.51 (d, 4-H₂), 3.73 (d, 6-H_b), 3.62 (d, 6-H_a), 2.37 (m, 11-H_b), 2.29 (m, 8-H_b), 2.09 (t, 10-H), 2.01-1.95 (m, Σ 9-H_b, 11-H_a), 1.62 (m, 8-H_a), 1.44 (m, 9-H_a), 1.04 (s, 14-H₃), 0.83 (s, 14'-H₃) ppm.

³J_{3,4} = 8.8 Hz, ³J_{6a,6b} = 15.3 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 213.3 (12-C), 165.1 (1-C), 149.1 (5-C), 128.4 (3-C), 124.4 (2-C), 123.7 (4-C), 57.5 (7-C), 48.0 (13-C), 47.8 (6-C), 42.1 (10-C), 41.9 (11-C), 26.2 (9-C), 25.0 (8-C), 19.1+19.0 (Σ 14-C, 14'-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2974, 2124 (-N≡C), 1736 (C=O, Ester), 1496, 1348 (-SO₂-), 1201, 1147 (-SO₂-), 871, 826 cm⁻¹.

EI-MS *m/z* (%): 333 (0.01, [M]⁺), 316 (1, [C₁₇H₁₈NO₃S]⁺), 215 (100, [C₁₀H₁₅O₃S]⁺), 151 (55.3, [C₁₀H₁₅O]⁺), 123 (76.4, [C₈H₁₁O]⁺), 109 (89.5 [C₇H₉O]⁺), 81 (59.7, [H₂O₃S]⁺).

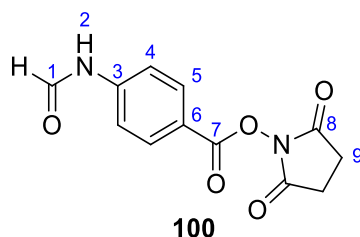
ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ S):	berechnet:	334.1108 [M+H] ⁺
	gefunden:	334.1112 [M+H] ⁺

EA (C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ S):	berechnet:	C: 61.24	H: 5.74	N: 4.20
	gefunden:	C: 61.33	H: 5.81	N: 4.19

Smp. = 143°C

ORD (c = 0.5, DMSO):	[α] ₂₀ ⁵⁸⁹ = +29.38;	[α] ₂₀ ⁵⁷⁹ = +32.27;	[α] ₂₀ ⁵⁴⁶ = +39.64;
	[α] ₂₀ ⁴³⁶ = +82.86;	[α] ₂₀ ⁴⁰⁵ = +113.84;	[α] ₂₀ ³⁶⁵ = +201.38

6.2.51 Synthese von 4-Formamidobenzoessäuresuccinimidester **100**



In Anlehnung an die Literatur^[281] werden 20.48 g (124.01 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoessäure **76** und 14.27 g (124.01 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Hydroxysuccinimid **99** in 100 mL DMF vorgelegt. Zur Lösung werden 26.15 g (136.41 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl gegeben und für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die leicht gelbe Lösung in 800 mL kaltes dest. Wasser gegeben, wobei das Produkt **100** als farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser sowie PE gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[209] (JH-162, JH-232, **JH-350**)

Ausbeute: 96% (31.30 g, 119.37 mmol)

R_f (EE): 0.65

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz, 300 K): δ = 10.73 (s, 2-*H*_{cis}), 10.65 (d, 2-*H*_{trans}), 9.06 (d, 1-*H*_{trans}), 8.41 (d, 1-*H*_{cis}), 8.08 (d, 5-*H*_{cis}), 8.04 (d, 5-*H*_{trans}), 7.84 (d, 4-*H*_{cis}), 7.44 (d, 4-*H*_{trans}), 2.89 (s, 9-*H*₄) ppm.

³*J*_{1cis,2cis} = 1.1 Hz, ³*J*_{1trans,2trans} = 10.5 Hz, ³*J*_{4cis,5cis} = 8.7 Hz, ³*J*_{4trans,5trans} = 8.4 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.4 (8-C), 162.7 (1-C_{trans}), 161.2 (7-C_{cis}), 160.5 (1-C_{cis}), 144.4 (3-C_{cis}), 131.9 (5-C_{trans}), 131.5 (5-C_{cis}), 119.1 (4-C_{cis}), 118.8 (6-C_{cis}), 118.5 (4-C_{trans}), 25.5 (9-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1765 (C=O, Amid), 1729 (C=O, Ester), 1533 (arom.), 1209 (arom.), 1177 (C-O, Ester), 1070, 983 cm⁻¹.

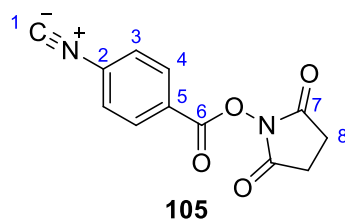
EI-MS *m/z* (%): 262 (1, [M]⁺), 148 (100, [C₈H₆NO₂]⁺), 120 (16, [C₇H₆NO]⁺), 92 (15.5, [C₆H₆N]⁺), 65 (20, [C₅H₅]⁺).

ESI-HRMS <i>m/z</i> (C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅):	berechnet:	263.0663 [M+H] ⁺
	gefunden:	263.0665 [M+H] ⁺

EA (C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅):	berechnet:	C: 54.97	H: 3.84	N: 10.68
	gefunden:	C: 54.90	H: 3.76	N: 10.59

Smp. = 211°C

6.2.52 Synthese von 4-Isonitrilbenzoesäuresuccinimidester **105**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 10.00 g (38.14 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäuresuccinimidester **100** in 150 mL THF vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 43.0 mL (310.21 mmol, 8.13 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 7.0 mL (75.32 mmol, 1.98 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Suspension wird für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das Gemisch wird mit dest. Wasser verdünnt, wobei das Produkt **105** als hellbeiger Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[209] (JH-345, JH-352, JH-371, JH-399)

Ausbeute: 59% (5.43 g, 22.24 mmol)

R_f (EE/PE=1:1): 0.48

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 8.21 (d, 4-H₂), 7.85 (d, 3-H₂), 2.91 (s, 8-H₄) ppm.
³J_{3,4} = 8.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, 300 K): δ = 170.1 (8-C), 167.8 (1-C), 160.7 (6-C), 131.6 (4-C), 130.8 (5-C), 127.7 (3-C), 125.4 (2-C), 25.5 (8-C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2121 (-N≡C), 1768 (C=O, Amid), 1725 (C=O, Ester), 1604 (arom.), 1204, 1070, 753 cm⁻¹.

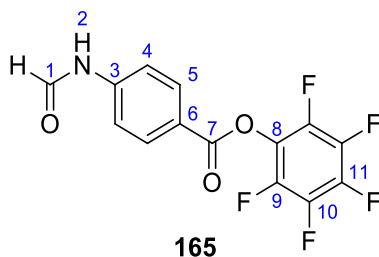
EI-MS m/z (%): 244 (0.1, $[M]^+$), 130 (100, $[C_8H_4NO]^+$), 102 (46.5, $[C_7H_4N]^+$).

ESI-HRMS m/z ($C_{12}H_8N_2O_4$):
berechnet: 245.1860 $[M+H]^+$
gefunden: 245.1858 $[M+H]^+$

EA ($C_{12}H_8N_2O_4$):
berechnet: C: 59.02 H: 3.30 N: 11.47
gefunden: C: 58.66 H: 3.66 N: 11.44

Smp. = 204°C

6.2.53 Synthese von 4-Formamidobenzoessäurepentafluorphenylester **165**



In Anlehnung an die Literatur^[281] werden 1.00 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamido-
benzoessäure **76** und 1.12 g (6.06 mmol, 1.00 Äq.) Pentafluorphenol **164** in 10 mL DMF
vorgelegt. Zur Lösung werden 1.28 g (6.67 mmol, 1.10 Äq.) EDC·HCl gegeben und für 24 h bei
RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in 150 mL kaltes dest. Wasser gegeben, wobei das
Produkt **165** als farbloser Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser sowie
PE gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die analytischen Daten stimmen mit denen der
Literatur überein.^[282] (JH-417)

Ausbeute: 92% (1.83 mg, 5.54 mmol)

R_f (EE): 0.84

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, 300 K): δ = 10.72 (s, 2- H_{cis}), 10.65 (d, 2- H_{trans}), 9.07 (d, 1- H_{trans}),
8.40 (s, 1- H_{cis}), 8.13 (d, Σ 5- H_{cis} , 5- H_{trans}), 7.83 (d, 4- H_{cis}), 7.44 (d, 4- H_{trans}) ppm.

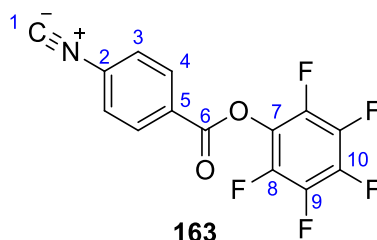
$^3J_{1\text{trans},2\text{trans}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{4\text{cis},5\text{cis}}$ = 8.1 Hz, $^3J_{4\text{trans},5\text{trans}}$ = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz, 300 K): δ = 162.7 (1-C_{trans}), 161.6 (7-C_{cis}), 160.5 (1-C_{cis}), 145.1 (3-C_{trans}), 144.4 (3-C_{cis}), 142.5+139.2+135.9+124.7 (Σ 8-C, 9-C, 10-C, 11-C), 132.3 (5-C_{trans}), 131.9 (5-C_{cis}), 120.2 (6-C_{cis}), 119.0 (4-C_{cis}), 116.7 (4-C_{trans}) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 282 MHz, 300 K): δ = -153.7 (d, 9-F), -158.1 (t, 11-F), -162.7 (t, 10-F) ppm.

³J_{9,10} = 20.4 Hz, ³J_{10,11} = 21.6 Hz.

6.2.54 Synthese von 4-Isonitrilbenzoesäurepentafluorphenylester **163**



In Anlehnung an die Literatur^[215] werden 1.50 g (4.53 mmol, 1.00 Äq.) 4-Formamidobenzoesäurepentafluorphenylester **165** in 30 mL DCM vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zur Suspension werden erst 5.0 mL (36.07 mmol, 7.96 Äq.) Triethylamin und dann vorsichtig 1.3 mL (13.91 mmol, 3.07 Äq.) Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Die dabei braun werdende Lösung wird für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und solange gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Phasen werden zunächst getrennt und die wässrige Phase wird noch einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (DCM 100%) aufgereinigt, wobei das Produkt **163** hellgrüner Feststoff erhalten wird. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[258] (JH-419)

Ausbeute: 90% (1.28 g, 4.07 mmol)

R_f (EE/PE=1:2): 0.90

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, 300 K): δ = 8.26 (d, 4-H₂), 7.56 (d, 3-H₂) ppm.

³J_{3,4} = 8.3 Hz.

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz, 300 K): $\delta = 168.9$ (1-C), 161.3 (6-C), 142.3+140.3+139.1+ 137.1 (Σ 7-C, 8-C, 9-C, 10-C), 132.2 (4-C), 131.5 (5-C), 127.9 (2-C), 127.1 (3-C) ppm.

^{19}F -NMR (DMSO-d_6 , 282 MHz, 300 K): $\delta = -152.4$ (d, 8-F), -157.1 (t, 10-F), -161.9 (t, 9-F) ppm.

$^3J_{8,9} = 17.9$ Hz, $^3J_{9,10} = 21.4$ Hz.

6.3 Herstellung von Polyisonitrilen und polymeranaloge Umsetzungen

6.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Polymerisation von Isonitrilen sowie zu polymeranalogen Entschützungsreaktionen

6.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Polymerisation von Isonitrilmonomeren mittels Nickelchlorid Hexahydrat (AAV 1)

In Anlehnung an die Literatur^[178, 207] wird unter Schlenkbedingungen das Monomer (1 Äq.) in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und in abs. THF (0.1 M) gelöst.

Bei Monomeren, welche nicht als Feststoff, sondern als hochviskoses Öl vorliegen, werden diese zunächst in einen nicht ausgeheizten, tarierten Kolben mithilfe eines geeigneten Lösungsmittels überführt. Anschließend wird die Monomerlösung am Rotationsverdampfer eingeengt, am Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und unter Argonatmosphäre in abs. THF (0.1 M) gelöst.

In einem zweiten ausgeheizten Kolben wird eine Katalysator-Stammlösung aus $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in abs. EtOH (0.1 M) angesetzt. Aus der hellgrünen Stammlösung wird die entsprechende Menge (0.01 Äq. bzw. 0.002 Äq. für $n=100$ bzw. 500) mittels Spritze entnommen und zügig zur Monomerlösung hinzugespritzt. Nach Initiierung der Polymerisation wird die Lösung dunkler und viskoser. Das Gemisch wird bei RT bis zum vollständigen Umsatz des Monomers gerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird das Polymer entweder durch Aufarbeitungsschritte wie Fällung in einem geeigneten Lösungsmittel bzw. Dialyse isoliert oder gemäß AAV 2/3 weiterumgesetzt.

6.3.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur polymeranalogen Verseifung mittels Lithiumhydroxid (AAV 2)

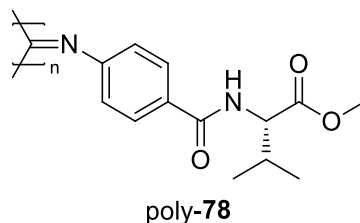
In Anlehnung an die Literatur^[207, 283] wird die Polymerlösung aus AAV 1 mit LiOH (mind. 5 Äq.) und dest. Wasser versetzt und unter Rückfluss solange erhitzt, bis die organische Phase des Zweiphasengemischs klar wird. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wird gegebenenfalls mit dest. Wasser verdünnt. Sind Schwebstoffe oder andere unlösliche Partikel vorhanden, werden diese abfiltriert und das Filtrat wird weiter aufgearbeitet. Die wässrige Lösung wird mit konz. Salzsäure angesäuert. Falls das Polymer dabei ausfällt, wird dieses abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum

getrocknet. Bleibt das Polymer weiterhin in Lösung, wird die wässrige Lösung in einen Dialyseschlauch überführt und für mehrere Tage in Wasser dialysiert. Um festzustellen, ob noch Lithiumsalze enthalten sind, wird ein Flammentest mit der Polymerlösung durchgeführt. Fällt der Test auf Lithium positiv aus (rote Flammenfärbung), wird die Dialyse fortgesetzt. Im Anschluss wird die Lösung in einen Kolben überführt und aus Wasser lyophilisiert.

6.3.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur polymeranalogen Entschüttung mittels Natriumethanolat (AAV 3)

In Anlehnung an die Literatur^[236, 284] wird die Polymerlösung aus AAV 1 mit einer katalytischen Menge NaOMe in Methanol versetzt und für mehrere Stunden bei RT gerührt. Die dabei entstehende Suspension wird mit dest. Wasser verdünnt und solange bei RT gerührt, bis eine Lösung entsteht. Sind Schwebstoffe oder andere unlösliche Partikel vorhanden, werden diese abfiltriert und das Filtrat wird weiter aufgearbeitet. Anschließend wird das Polymer mittels Fällung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Dialyse isoliert.

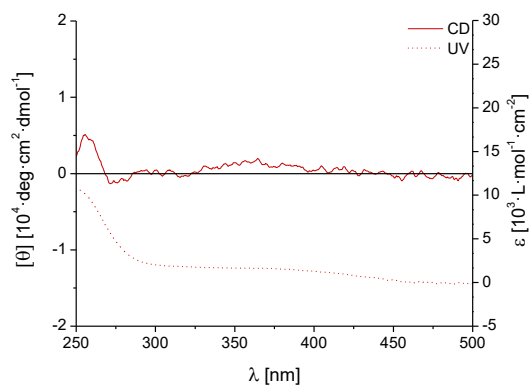
6.3.2 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinmethylester **78** zu PIN-L-ValOMe poly-**78**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 299.5 mg (1.15 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinmethylester **78** in 15 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (7.17 mg in 0.4 mL abs. EtOH) werden 0.15 mL (11.31 μmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 51 h bei RT gerührt. Die braune Lösung wird in 300 mL MeOH getropft, wobei das Polymer ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen, getrocknet und anschließend aus Benzol lyophilisiert. Das Polymer poly-**78** wird als gelber, schwammartiger Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-091, JH-122)

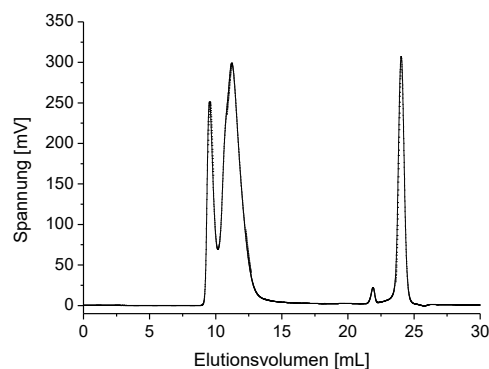
Ausbeute: 92% (276.0 mg)

CD und UV/Vis (*c* = 0.1 mg/mL, CHCl₃):



$$[\theta]_{\max} \approx +1.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

GPC (THF+ 0.1% w/w TBAB):



$$M_n = 2.2 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$$

$$M_w = 3.1 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$$

$$\text{PDI} = 1.42$$

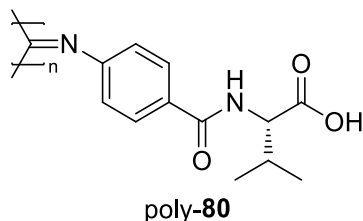
ORD (*c* = 0.1, CHCl₃):

$$[\alpha]_{20}^{589} = +48.65;$$

$$[\alpha]_{20}^{579} = +57.77;$$

$$[\alpha]_{20}^{546} = +80.57$$

6.3.3 Entschützung von PIN-L-ValOMe poly-78 zu PIN-L-Val poly-80

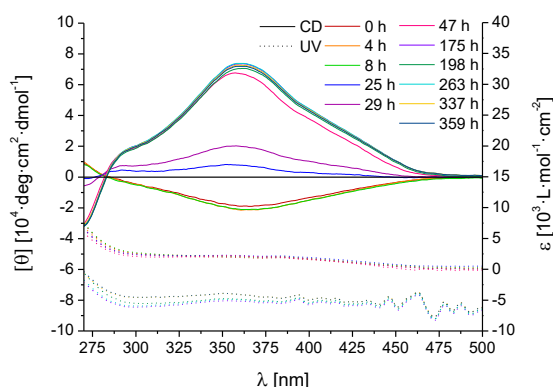


Nach AAV 2 werden 1.35 g (5.19 mmol bzgl. Wiederholungseinheit, 1.00 Äq.) Poly-(*N*-4-Isonitrilo-benzoyl-L-Valinmethylester) poly-78 in 250 mL THF vorgelegt und unter Rückfluss solange erhitzt, bis sich das Polymer vollständig gelöst hat. Die Polymerlösung wird mit 1.31 g (31.12 mmol, 6.00 Äq.) LiOH in 50 mL dest. Wasser versetzt und für 17 h erneut unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Polymer wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Polymer in 400 mL DMSO gelöst und für 4 Tage bei 100°C annealt. Das Lösungsmittel wird zum Großteil abdestilliert. Um das DMSO vollständig zu entfernen, wird der Polymerrückstand in 300 mL Natronlauge (1N) gelöst und mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei fällt das Polymer erneut aus. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch das Polymer poly-80 als gelber Feststoff erhalten wird. (JH-101, JH-123)

Ausbeute: 90% (1.14 g)

CD und UV/Vis ($c = 0.1 \text{ mg/mL}$, DMSO):

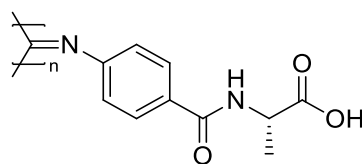
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\max} \approx +72.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing)

ORD ($c = 0.1$, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +2307.70$; $[\alpha]_{20}^{579} = +2483.68$; $[\alpha]_{20}^{546} = +3178.73$

6.3.4 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Alaninmethylester **84** und Entschützung zu PIN-L-Ala poly-**85**

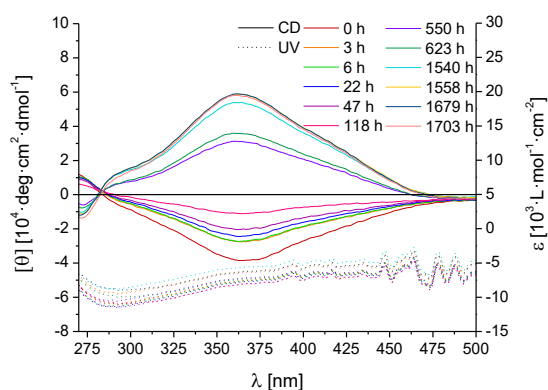


poly-**85**

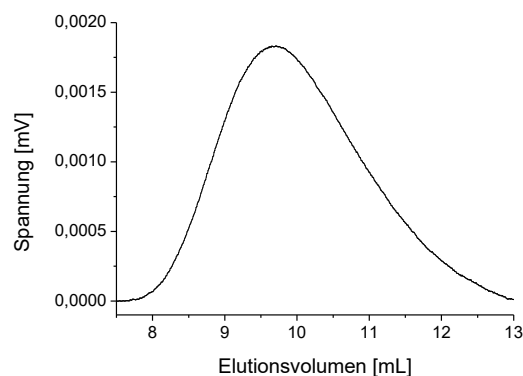
Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 1.40 g (6.03 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Alaninmethylester **84** in 60 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (71.58 mg in 3.0 mL abs. EtOH) werden 0.6 mL (60.28 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 22 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Polymerlösung gemäß AAV 2 mit 288.8 mg (12.06 mmol, 2.00 Äq.) LiOH in 10 mL dest. Wasser versetzt und für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das dabei ausfallende Polymer wird abfiltriert und getrocknet. Für das Annealing wird der Feststoff in 25 mL DMSO gelöst und für 71 Tage bei 100°C gerührt. Die braune Lösung wird in 400 mL dest. Wasser gefällt. Es fällt ein geleeartiger Feststoff aus, welcher abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Das Polymer poly-**85** wird als brauner, krümeliger Feststoff erhalten. (JH-297, JH-300)

Ausbeute: 98% (1.29 g)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):



GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



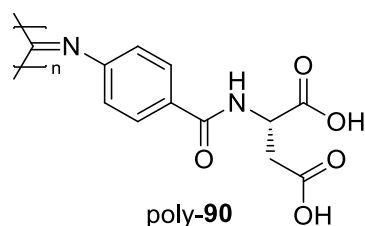
$[\theta]_{\max} \approx +59.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing) $M_n = 1.7 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

$M_w = 5.6 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

PDI = 3.24

ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +2603.04$; $[\alpha]_{20}^{579} = +2800.95$; $[\alpha]_{20}^{546} = +3611.77$

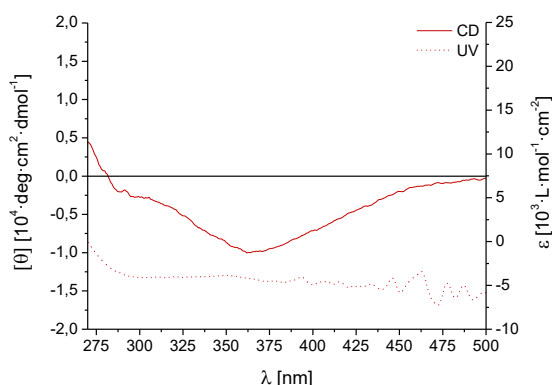
6.3.5 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Asparaginsäuremethylester **89** und Entschützung zu PIN-L-Asp poly-**90**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 3.40 g (11.70 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Asparaginsäuremethylester **89** in 120 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (139.01 mg in 6.0 mL abs. EtOH) werden 1.2 mL (117.00 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 14 h bei RT gerührt. Anschließend wird die ockerfarbene, trübe Polymerlösung gemäß AAV 2 mit 1.68 g (70.18 mmol, 6.00 Äq.) LiOH in 20 mL dest. Wasser versetzt und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die rotbraune Lösung wird für 7 Tage in dest. Wasser dialysiert und anschließend lyophilisiert. Es bleibt ein fein splittriger, schwammartiger Feststoff zurück, welcher aus einem geringeren Volumen an Wasser (60 mL) erneut lyophilisiert wird. Das Polymer poly-**90** wird als gelber, pulveriger Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-132, **JH-198**, JH-253)

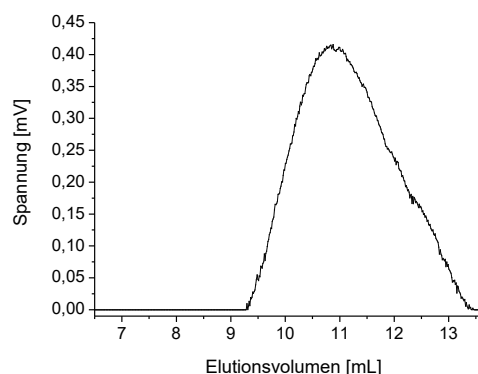
Ausbeute: 83% (2.52 g)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):



$$[\theta]_{\max} \approx -8.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



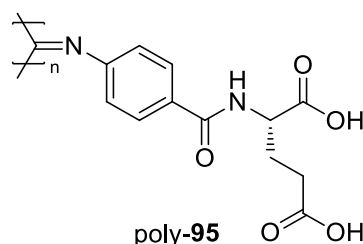
$$M_n = 5.5 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$$

$$M_w = 1.4 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$$

$$\text{PDI} = 2.47$$

ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = -339.64$; $[\alpha]_{20}^{579} = -385.29$; $[\alpha]_{20}^{546} = -474.59$

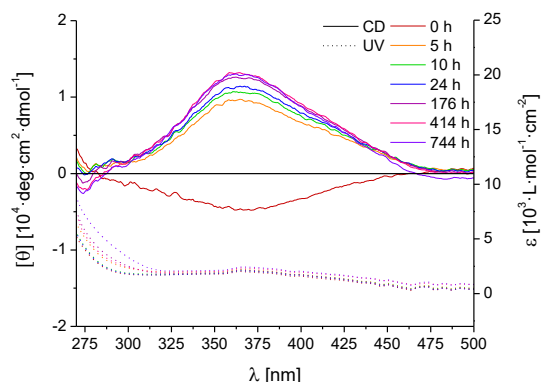
6.3.6 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäuremethylester **94** und Entschützung zu PIN-L-Glu poly-**95**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 2.20 g (7.23 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäuremethylester **94** in 73 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stamm-lösung (85.74 mg in 3.5 mL abs. EtOH) werden 0.7 mL (72.15 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 8 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Polymerlösung gemäß AAV 2 mit 1.04 g (43.38 mmol, 6.00 Äq.) LiOH in 20 mL dest. Wasser versetzt und für 13 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Trotz ausfallendem Polymer wird die Suspension für 12 Tage in dest. Wasser dialysiert. Es entsteht eine braune Lösung, welche anschließend lyophilisiert wird. Das Polymer wird in 30 mL DMSO gelöst und für 17 Tage bei 100°C annealt. Die Lösung wird in 400 mL MeOH gefällt, wodurch das Polymer poly-**95** als brauner Feststoff erhalten wird. (JH-175, JH-188, JH-216)

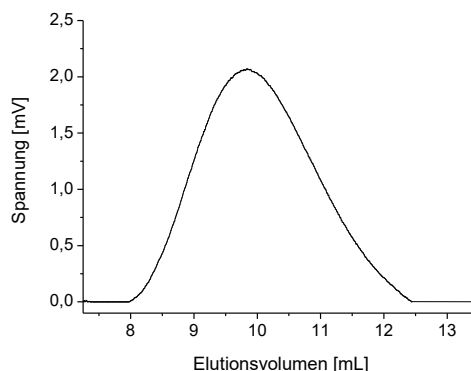
Ausbeute: 98% (1.95 g)

CD und UV/Vis ($c = 0.1$ mg/mL, DMSO):



$[\theta]_{\max} \approx +12.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ (nach Annealing)

GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



$M_n = 2.0 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

$M_w = 5.1 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

PDI = 2.51

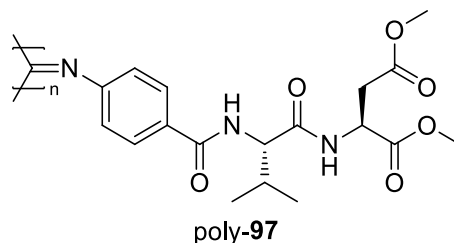
ORD ($c = 0.1$, DMSO):

$[\alpha]_{20}^{589} = +400.64;$

$[\alpha]_{20}^{579} = +417.91;$

$[\alpha]_{20}^{546} = +569.38$

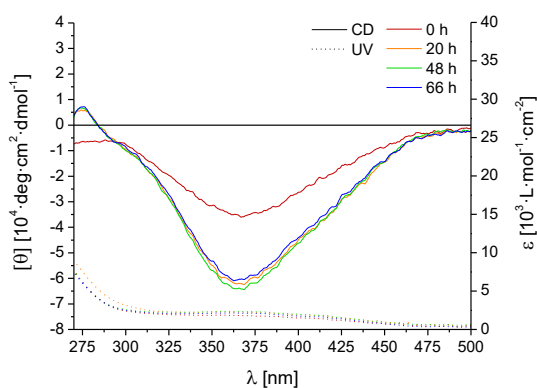
6.3.7 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinoyl-*N*-L-Dimethylaspartat **97** zu PIN-L-Val-L-Asp poly-**97**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 300.0 mg (0.77 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinoyl-*N*-L-Dimethylaspartat **97** in 8 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.62 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 77 µL (7.70 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die orangene Polymerlösung in 80 mL MeOH getropft, wobei das Polymer als gelber Feststoff ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Das Polymer wird in 10 mL DMSO gelöst und für 24 h bei 130°C annealt. Nach erneuter Fällung in MeOH wird der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Das Polymer poly-**97** wird als brauner Feststoff erhalten. (JH-445)

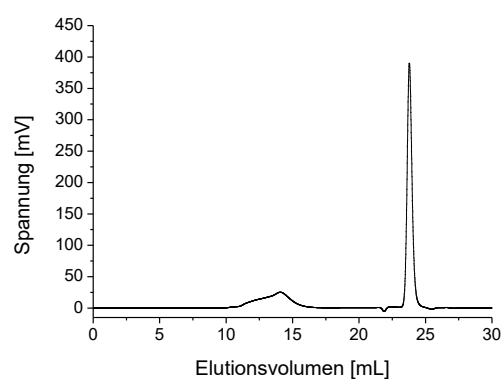
Ausbeute: 89% (266.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1$ mg/mL, DMSO):



$[\theta]_{\max} \approx -60.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing)

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



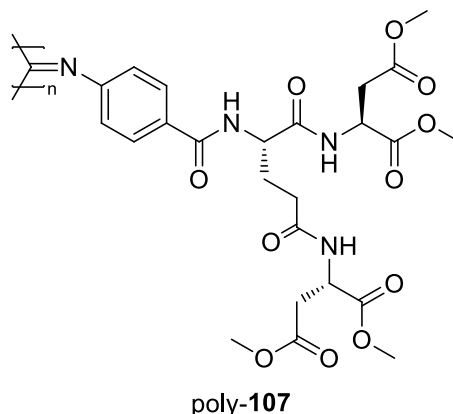
$M_n = 1.0 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

$M_w = 3.2 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

PDI = 3.11

ORD: Probe unlöslich

6.3.8 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäuremethylester **107** zu PIN-L-Glu-L-Asp₂ poly-**107**

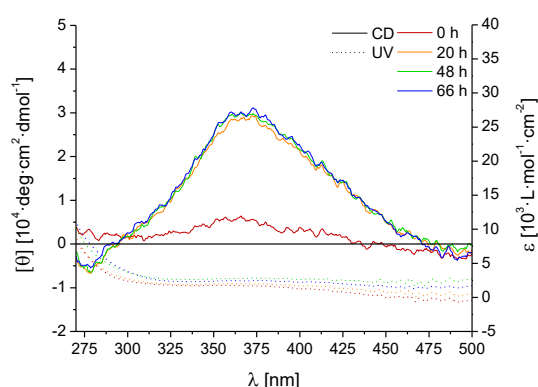


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 250.0 mg (0.44 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Glutaminsäure-*N,N*-L-Dimethylaspartat **107** in 5 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.62 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 44 µL (4.44 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die gelbe Suspension in 100 mL MeOH gegeben. Der feine Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Das Polymer wird in 7 mL DMSO gelöst und für 24 h bei 130°C annealt. Nach erneuter Fällung in MeOH wird der feine Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Das Polymer poly-**107** wird als gelber pulveriger Feststoff erhalten. (JH-447)

Ausbeute: 69% (171.0 mg)

CD und UV/Vis (*c* = 0.1 mg/mL, DMSO):

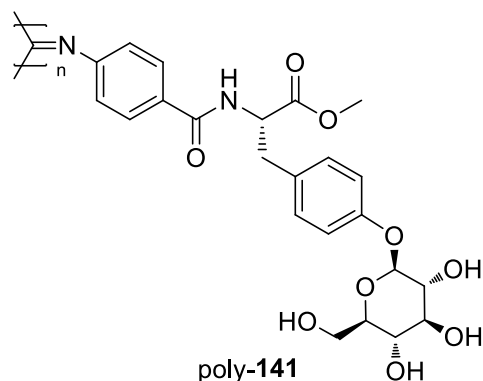
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\max} \approx +30.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ (nach Annealing)

ORD: Probe unlöslich

6.3.9 Polymerisation von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Tyrosinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **139** und Entschützung zu PIN-*L*-Tyr- β -D-Glucose poly-**141**

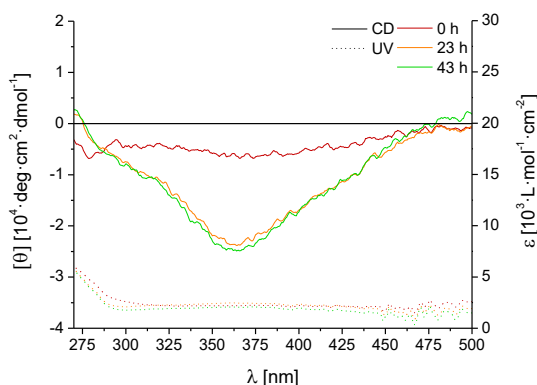


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 400.0 mg (0.61 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Tyrosinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **139** in 12 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (35.53 mg in 1.5 mL abs. EtOH) werden 61 μ L (6.11 μ mol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Polymerlösung gemäß AAV 3 mit 65.0 mg (1.20 mmol, 1.97 Äq.) NaOMe in 3 mL Methanol versetzt und für 8 Tage bei RT gerührt. Die dabei entstehende Suspension wird durch Zugabe von dest. Wasser gelöst und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wird für 7 Tage in Wasser dialysiert und anschließend lyophilisiert. Für das Annealing wird das Polymer in 20 mL DMSO gelöst und für 4 Tage bei 130°C gerührt. Die Lösung wird in 200 mL Methanol getropft. Dabei fällt das Polymer poly-**141** als brauner Feststoff aus, welcher abfiltriert und unter Vakuum getrocknet wird. (JH-311)

Ausbeute: 89% (265.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1$ mg/mL, DMSO):

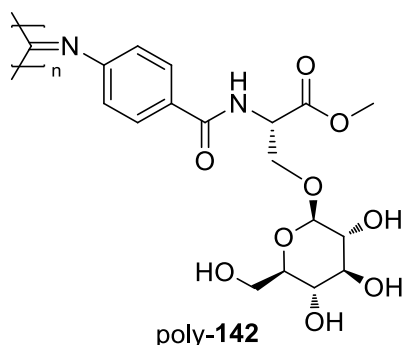
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\max} \approx -27.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing)

ORD: Probe unlöslich

6.3.10 Polymerisation von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Serinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **140** und Entschützung zu PIN-L-Ser- β -D-Glucose poly-**142**

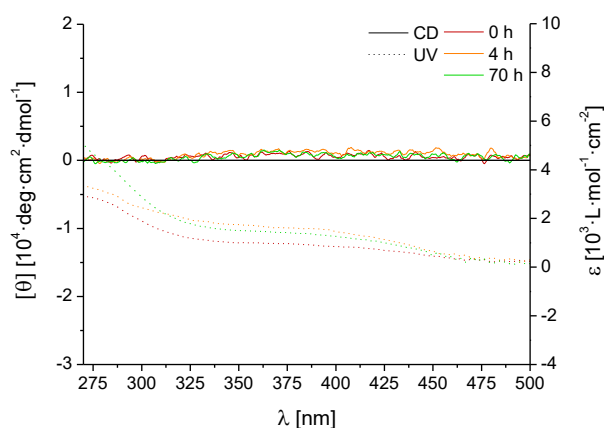


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 650.0 mg (1.12 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-L-Serinmethylester-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **140** in 11 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl_2 -Stammlösung (47.50 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 112 μL (11.24 μmol , 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 22 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Polymerlösung gemäß AAV 3 mit 90.0 mg (1.67 mmol, 1.49 Äq.) NaOMe in 3 mL Methanol versetzt und für 3 Tage bei RT gerührt. Die dabei entstehende Suspension wird durch Zugabe von dest. Wasser gelöst und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wird für 7 Tage in Wasser dialysiert und anschließend lyophilisiert. Das Polymer poly-**142** wird als gelber, schwammartiger Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-316)

Ausbeute: 75% (345.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1 \text{ mg/mL}$, DMSO):

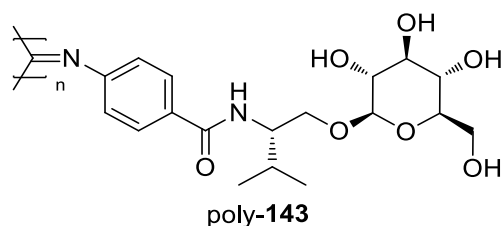
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\text{max}} \approx 0 \text{ deg cm}^2/\text{dmol}$

ORD: Probe unlöslich

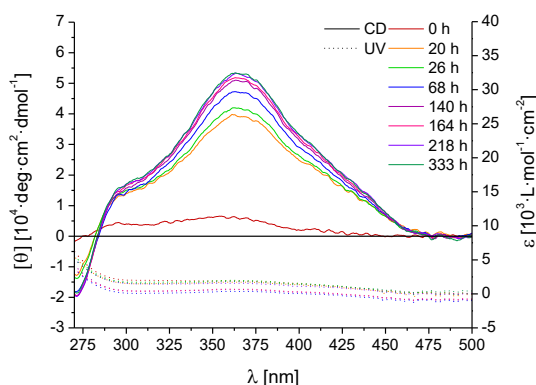
6.3.11 Polymerisation von *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Valinol-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **144** und Entschützung zu PIN-*L*-Val- β -D-Glucose poly-**143**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 380.0 mg (0.68 mmol, 1.00 Äq.) *N*-(4-Isonitrilobenzoyl)-*L*-Valinol-*O*- β -D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **144** in 7 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.50 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 68 μ L (67.55 μ mol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird das geleeartige Polymergemisch zunächst mit THF verdünnt und solange gerührt, bis eine homogene Lösung entsteht. Gemäß AAV 3 wird die Lösung mit 54.0 mg (1.00 mmol, 1.47 Äq.) NaOMe in 3 mL Methanol versetzt und für 3 Tage bei RT gerührt. Die dabei entstehende geleeartige Suspension wird durch Zugabe von dest. Wasser gelöst und am Rotationsverdampfer vollständig eingengt. Der Rückstand wird in DMSO gelöst und in Methanol getropft, wobei ein gelber faseriger Feststoff ausfällt. Nach Isolierung des Polymers wird in 20 mL DMSO gelöst und für 13 Tage bei 100°C annealt. Die braune Lösung wird in 400 mL MeOH getropft. Das Polymer poly-**143** fällt als gelber Feststoff aus, welcher abfiltriert und unter Vakuum getrocknet wird. (JH-329, JH-LG-008)

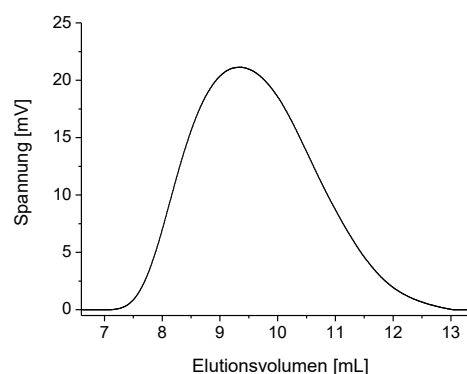
Ausbeute: 95% (252.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1$ mg/mL, DMSO):



$[\theta]_{\max} \approx +53.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing)

GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



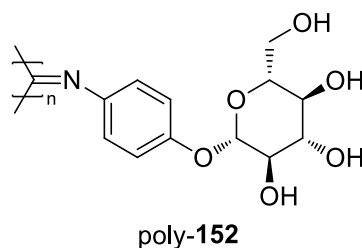
$M_n = 2.6 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

$M_w = 9.6 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

PDI = 3.73

ORD ($c = 0.1$, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +1693.83$; $[\alpha]_{20}^{579} = +1788.56$; $[\alpha]_{20}^{546} = +2322.09$

6.3.12 Polymerisation von 4-Isonitrilophenyloxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **148** und Entschützung zu PIN-β-D-Glucose poly-**152**

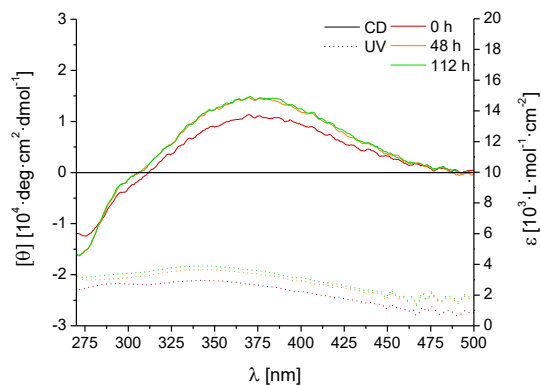


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 501.0 mg (1.12 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilophenyloxy-O-β-D-Glucose-2,3,4,6-Tetraacetat **148** in 11 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.46 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.1 mL (11.15 μmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird das geleeartige Polymergemisch zunächst mit THF verdünnt und solange gerührt, bis eine homogene Lösung entsteht. Gemäß AAV 3 wird die Lösung mit 74.0 mg (1.37 mmol, 1.22 Äq.) NaOMe in 3.2 mL Methanol versetzt und für 4 Tage bei RT gerührt. Die dabei entstehende geleeartige Suspension wird durch Zugabe von dest. Wasser gelöst und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Lösung wird in 350 mL THF getropft, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Für das Annealing wird das Polymer in 30 mL DMSO gelöst und für 7 Tage bei 100°C gerührt. Nach Fällung in THF wird das Polymer poly-**152** als ockerfarbener Feststoff isoliert. (JH-LG-012)

Ausbeute: 92% (288.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):

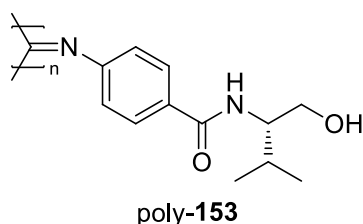
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\max} \approx +15.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ (nach *Annealing*)

ORD: Probe unlöslich

6.3.13 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** zu PIN-L-ValOH poly-**153**

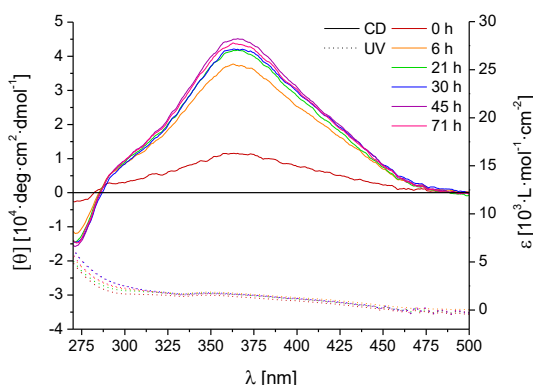


poly-**153**₁₀₀:

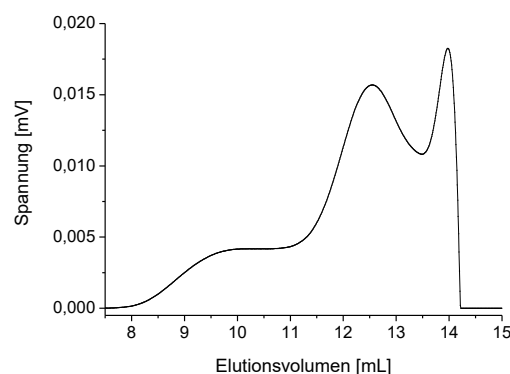
Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 515.0 mg (2.22 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** in 21 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.89 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 220 µL (22.17 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 15 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Polymerisation gequencht und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der braune Rückstand wird in 25 mL DMSO gelöst und für 5 Tage bei 130°C annealt. Anschließend wird die Lösung in 400 mL Diethylether getropft, wobei das Polymer poly-**153**₁₀₀ als feiner, ockerfarbener Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit DE gewaschen und getrocknet. (JH-347, JH-363)

Ausbeute: 88% (454.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):



GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



$[\theta]_{\max} \approx +45.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing) $M_n = 1.6 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

$M_w = 2.7 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

PDI = 1.71

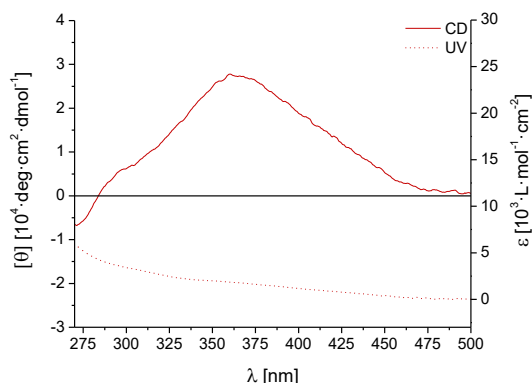
ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +1938.67$; $[\alpha]_{20}^{579} = +2089.20$; $[\alpha]_{20}^{546} = +2698.32$

poly-**153**₅₀₀:

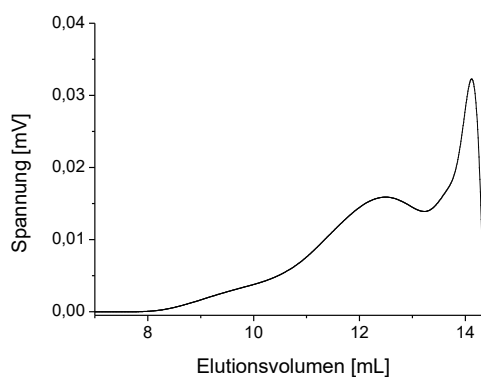
Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 515.0 mg (2.22 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** in 21 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.89 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 44 µL (4.43 µmol, 0.002 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 6 Tage bei RT gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Polymerisation gequencht und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der braune Rückstand wird in 35 mL DMSO gelöst und für 7 Tage bei 130°C annealt. Anschließend wird die Lösung in 400 mL Diethylether getropft, wobei zunächst ein gelartiger Feststoff ausfällt. Durch Zugabe von DE und durch starkes Rühren bildet sich nach und nach ein feiner Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit DE gewaschen und getrocknet. Das Polymer poly-**153**₅₀₀ wird als brauner, krümeliger Feststoff erhalten (JH-364)

Ausbeute: 81% (417.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):



GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



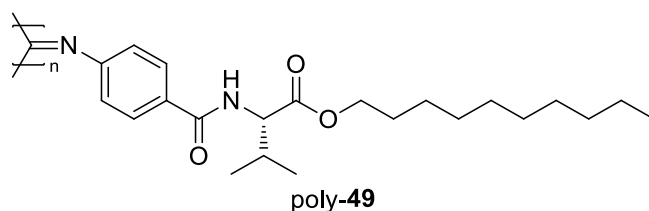
$[\theta]_{\max} \approx +27.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$ (nach Annealing) $M_n = 2.3 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

$M_w = 4.6 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

PDI = 2.04

ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +1168.56$; $[\alpha]_{20}^{579} = +1259.24$; $[\alpha]_{20}^{546} = +1630.78$

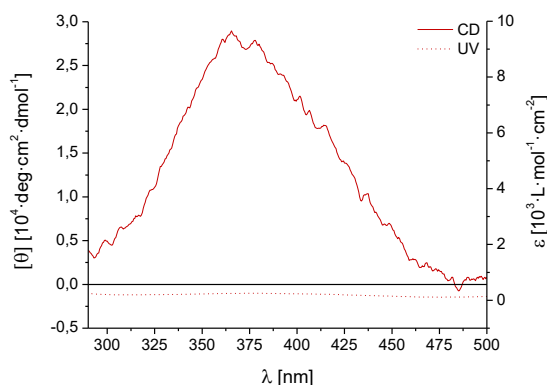
6.3.14 Polymerisation von 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester **49** zu PIN-L-Val-ODec poly-**49**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 500.0 mg (1.29 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester **49** in 13 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.44 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 129 µL (12.94 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird die braune Polymerlösung in 150 mL MeOH getropft, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Der braune Rückstand wird in 10 mL Toluol gelöst und für 12 Tage bei 100°C annealt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Lyophilisation aus Benzol wird das Polymer poly-**49** gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[209, 211] (JH-384)

Ausbeute: 85% (426.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, Toluol):

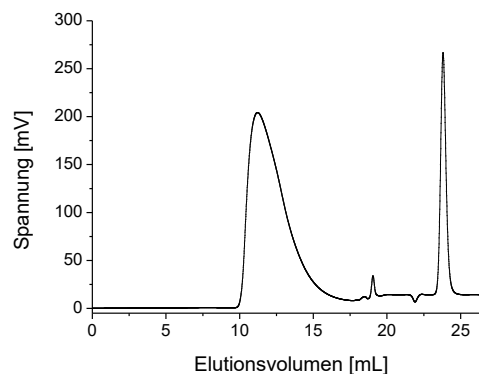


$[\theta]_{\max} \approx +28.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing) $M_n = 2.4 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

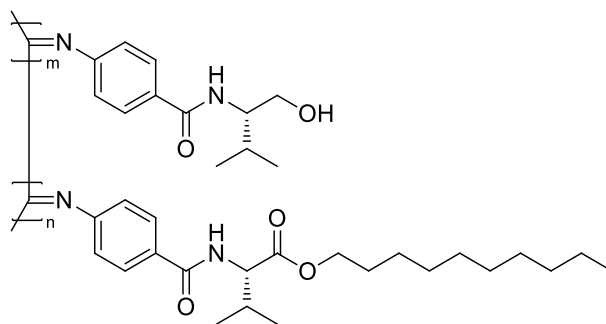
$M_w = 1.1 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$

PDI = 4.70

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



6.3.15 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** und *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valin-decylester **49** zu Copolymer poly-**153-co-49**



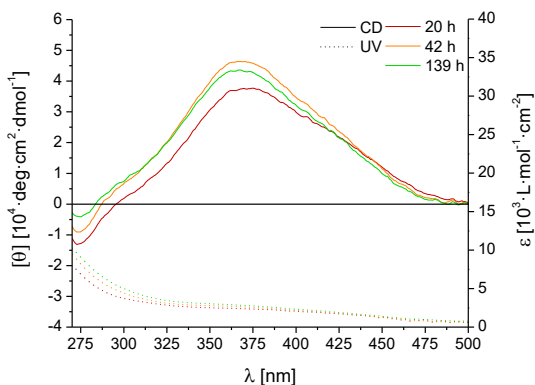
poly-**153-co-49**

poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀:

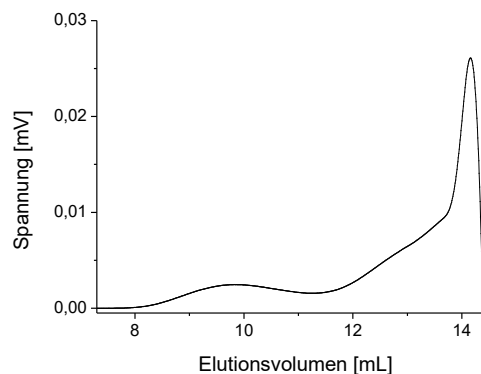
Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 300.7 mg (1.30 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** und 125.1 mg (0.32 mmol, 0.25 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester **49** in 16 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.54 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 161 µL (22.17 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 18 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Polymerisation zunächst gequencht. Anschließend wird die schwarze Lösung in 200 mL DCM getropft, wobei ein brauner, geleeartiger Feststoff ausfällt. Das Polymer wird in 15 mL DMSO gelöst und für 6 Tage bei 130°C annealt. Nach erneuter Fällung in DCM wird der feine Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Das Copolymer poly-**153**₈₀-co-**49**₂₀ wird als brauner Feststoff erhalten. (JH-389)

Ausbeute: 55% (233.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1 \text{ mg/mL}$, DMSO):



GPC (DMSO + 0.5% w/w LiBr):



$[\theta]_{\text{max}} \approx +46.000 \text{ deg cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing) $M_n = 2.5 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

$M_w = 5.4 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

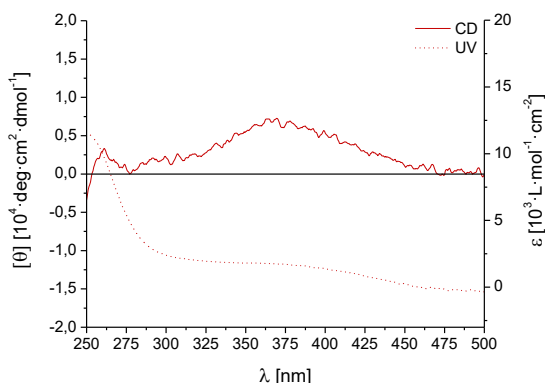
PDI = 2.17

ORD ($c = 0.1$, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +572.87$; $[\alpha]_{20}^{579} = +633.35$; $[\alpha]_{20}^{546} = +829.31$
poly-153₆₀-co-49₄₀:

Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 200.7 mg (0.86 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valinol **153** und 222.7 mg (0.58 mmol, 0.67 Äq.) 4-Isonitrilobenzoyl-L-Valindecylester **49** in 14 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.54 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 144 µL (14.40 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 18 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von MeOH wird die Polymerisation zunächst gequencht. Anschließend wird die schwarze Lösung in 200 mL eines MeOH-Wasser-Gemischs (3:1 v/v) getropft, wobei das Copolymer **poly-153₆₀-co-49₄₀** als gelber Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Es wird nicht annealt. (JH-390)

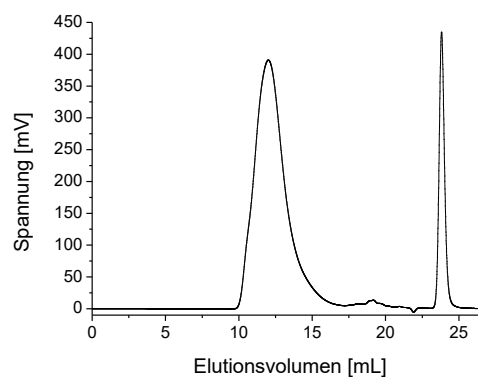
Ausbeute: 95% (400.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1$ mg/mL, CHCl₃):



$[\theta]_{\max} \approx +7.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



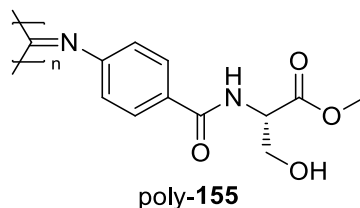
$M_n = 2.8 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$

$M_w = 8.9 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$

$PDI = 3.17$

ORD ($c = 0.1$, CHCl₃): $[\alpha]_{20}^{589} = +232.10$; $[\alpha]_{20}^{579} = +254.72$; $[\alpha]_{20}^{546} = +336.84$

6.3.16 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester **155** zu PIN-L-SerOMe poly-**155**

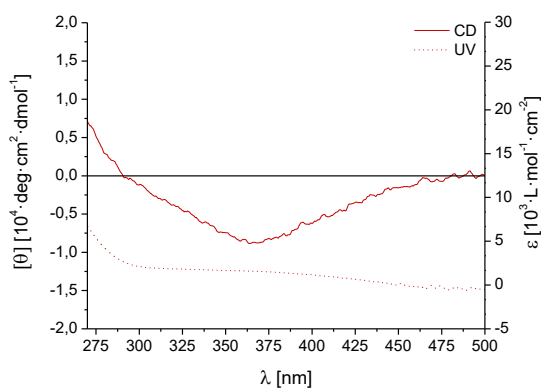


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 580.0 mg (2.34 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester **155** in 24 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.50 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.24 mL (23.37 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 3 Tage bei RT gerührt. Es entsteht eine feine Suspension, welche durch Zugabe von MeOH gequenchet und anschließend zentrifugiert wird. Die überstehende Lösung wird abdekantiert, der Feststoff in THF aufgenommen und erneut zentrifugiert. Nach Isolierung und Trocknung wird das Polymer poly-**155** als feiner, ockerfarbener Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-370, JH-373)

Ausbeute: 92% (531.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):

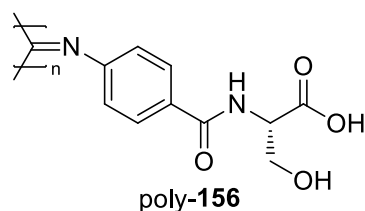
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\max} \approx -10.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$

ORD: Probe unlöslich

6.3.17 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester **155** und Entschützung zu PIN-L-Ser poly-**156**

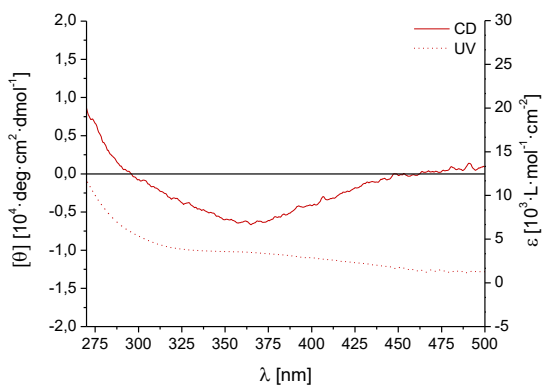


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 800.0 mg (3.22 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Serinmethylester **155** in 32 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.84 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.32 mL (23.37 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 21 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Polymersuspension gemäß AAV 2 mit 155.0 mg (6.47 mmol, 2.01 Äq.) LiOH in 5 mL dest. Wasser versetzt und für 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der wässrige Rückstand mit dest. Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure angesäuert. Die braune Lösung wird für 5 Tage in dest. Wasser dialysiert und anschließend lyophilisiert. Das Polymer poly-**156** wird als gelber, schwammartiger Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-401)

Ausbeute: 78% (589.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):

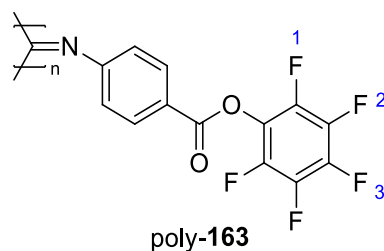
GPC: Probe unlöslich



$$[\theta]_{\max} \approx -6.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = -365.41$; $[\alpha]_{20}^{579} = -393.60$; $[\alpha]_{20}^{546} = -503.33$

6.3.18 Polymerisation von 4-Isonitrilbenzoesäurepentafluorphenylester **163** zu PIN-PFP poly-**163**

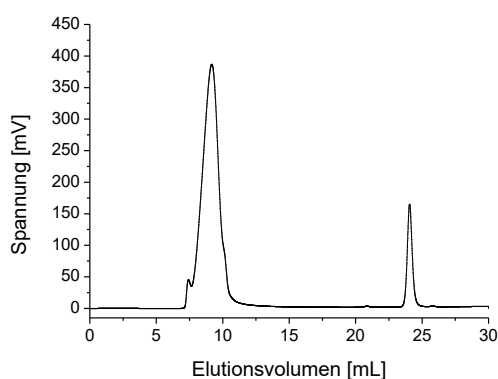


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 1.00 g (3.19 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilbenzoesäurepentafluorphenylester **163** in 32 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.67 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.32 mL (32.00 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 21 h bei RT gerührt. Anschließend wird die braune Polymerlösung in 320 mL MeOH getropft, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Das Polymer poly-**163** wird als gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[258] (JH-404, JH-420)

Ausbeute: 97% (967.0 mg)

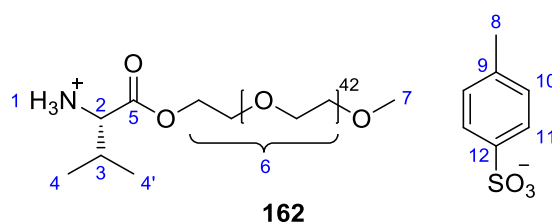
¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 470 MHz, 300 K): δ = -154.3 (brs, 1-F), -160.2 (brs, 3-F), -165.0 (brs, 2-F) ppm.

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



Auswertung: Außerhalb der Ausschlussgrenze

6.3.19 Synthese von L-Valin-PEG₄₃-esterammoniumtosylat **162**



In einem Rundkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Dimrothkühler werden 0.31 g (2.63 mmol, 1.00 Äq.) L-Valin **98**, 0.60 g (3.16 mmol, 1.20 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und 5.00 g (2.63 mmol, 1.00 Äq.) MeO-PEG₄₃ ($M_w \approx 1900$ g/mol) **160** in 50 mL Toluol suspendiert. Das Gemisch wird solange unter Rückfluss erhitzt, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Im Anschluss wird die klare gelbe Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Der wachsartige Rückstand wird aus EE umkristallisiert. In der Kälte wird das Produkt **162** als farbloser kristalliner Feststoff erhalten, wobei dieser bei RT als hochviskoses Öl vorliegt. (JH-375, JH-405)

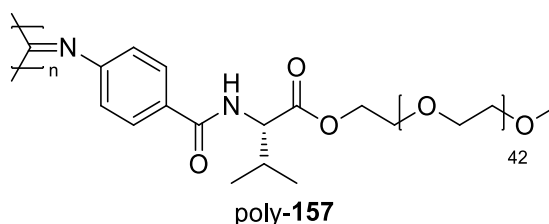
Ausbeute: 73% (4.17 mg, 1.92 mmol)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, 300 K): δ = 7.48 (d, 11-H₂), 7.11 (d, 10-H₂), 3.51 (brs, 6-H₁₇₀), 3.43-3.36 (m, 6-H₁₄), 3.24 (s, 7-H₃), 2.29 (s, 8-H₃), 2.16 (m, 3-H), 0.98 (m, Σ 4-H₃, 4'-H₃) ppm.
³J_{10,11} = 7.9 Hz.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2874 (N-H), 1720 (C=O, Ester), 1090 (C-O-C), 1033, 1010 cm⁻¹.

ORD (c = 0.5, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = +1.39$; $[\alpha]_{20}^{579} = +2.58$; $[\alpha]_{20}^{546} = +4.36$;
 $[\alpha]_{20}^{436} = +3.57$; $[\alpha]_{20}^{405} = +3.27$; $[\alpha]_{20}^{365} = +4.66$

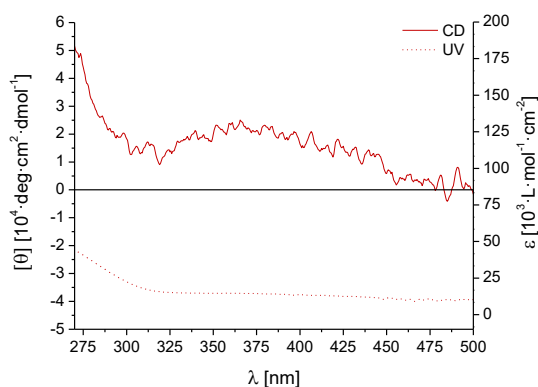
6.3.20 Polymeranaloge Umsetzung von PIN-PFP poly-163 zu PIN-L-Val-PEG poly-157



In Anlehnung an die Literatur^[260] werden unter Schlenkbedingungen 144.2 mg (0.46 mmol, 1.00 Äq.) Poly-(4-Isonitrilbenzoesäurepentafluorphenylester) poly-163 und 1.00 g (0.46 mmol, 1.00 Äq.) L-Valin-PEG₄₃-esterammoniumtosylat **162** in 30 mL abs. THF vorgelegt. Das Gemisch wird auf 55°C erhitzt und solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach Zugabe von 0.2 mL (1.44 mmol, 3.13 Äq.) Triethylamin wird das Reaktionsgemisch für 38 h bei 55°C gerührt. Anschließend wird die gelbe Polymerlösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 15 mL dest. Wasser gelöst und für 2 Tage in Wasser dialysiert. Das Wasser wird am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch das Polymer poly-157 als gelber Feststoff erhalten wird. Es wird nicht annealt. (JH-406)

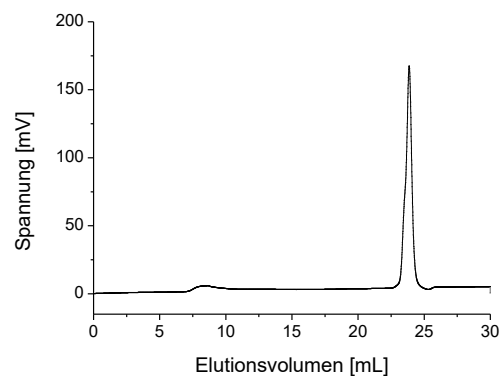
Ausbeute: 66% (639.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, DMSO):



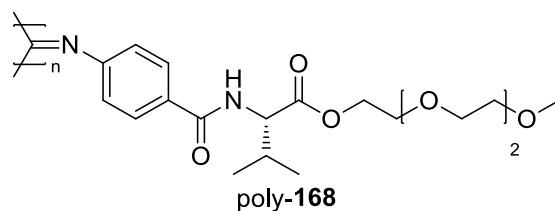
$$[\theta]_{\max} \approx +25.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$$

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



ORD (c = 0.1, DMSO): $[\alpha]_{20}^{589} = -33.11$; $[\alpha]_{20}^{579} = -36.04$; $[\alpha]_{20}^{546} = -40.42$

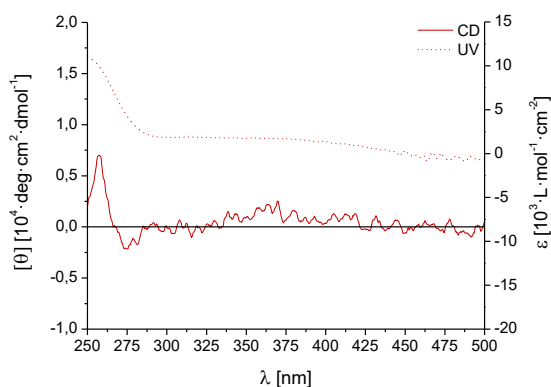
6.3.21 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester **168** zu PIN-L-Val-TEG poly-**168**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 800.0 mg (2.04 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintriethylenglycolmonomethyletherester **168** in 20 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.63 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.20 mL (20.38 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 22 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in 220 mL eines MeOH-Wasser-Gemischs (10:1 v/v) getropft. Dabei fällt ein gelber Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet. Das Polymer poly-**168** wird als ockerfarbener Feststoff erhalten. (JH-436)

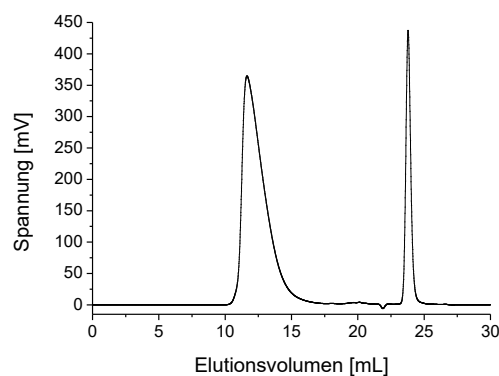
Ausbeute: 76% (605.0 mg)

CD und UV/Vis (*c* = 0.1 mg/mL, CHCl₃):



$$[\theta]_{\max} \approx +2.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



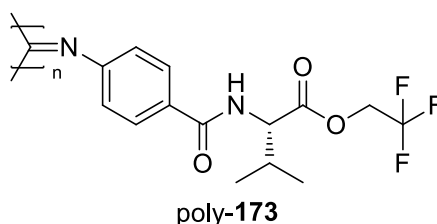
$$M_n = 2.8 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$$

$$M_w = 6.8 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$$

$$\text{PDI} = 2.42$$

ORD (*c* = 0.1, CHCl₃): $[\alpha]_{20}^{589} = +31.03$; $[\alpha]_{20}^{579} = +40.91$; $[\alpha]_{20}^{546} = +64.42$

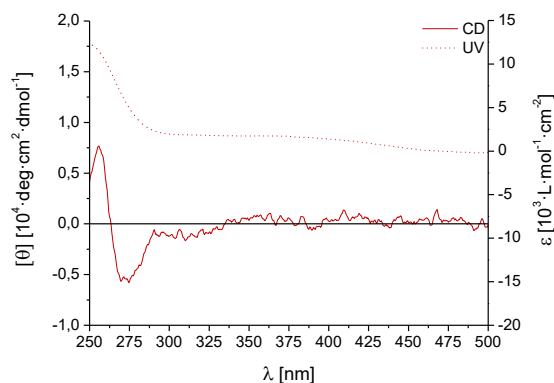
6.3.22 Polymerisation von *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintrifluorethylester **173** zu PIN-L-Val-TFE poly-**173**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 300.0 mg (0.91 mmol, 1.00 Äq.) *N*-4-Isonitrilobenzoyl-L-Valintrifluorethylester **173** in 9 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.62 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 91 µL (9.14 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wird die gelbe Polymerlösung in 100 mL MeOH getropft, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Das Polymer poly-**173** wird als brauner Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-446)

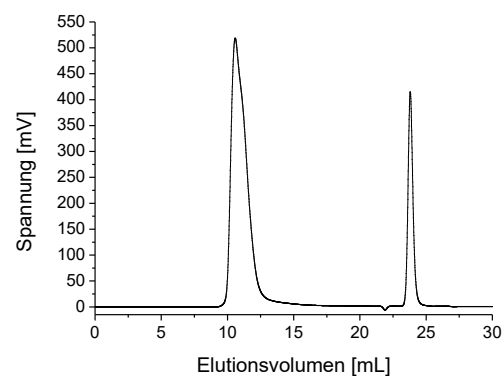
Ausbeute: 87% (262.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, THF):



$$[\theta]_{\max} \approx 0 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



$$M_n = 1.5 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$$

$$M_w = 2.4 \cdot 10^6 \text{ g/mol}$$

$$\text{PDI} = 3.15$$

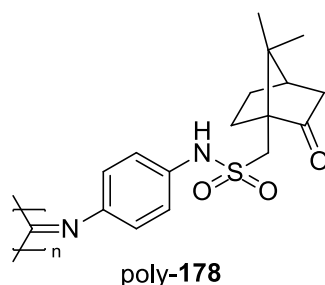
ORD (c = 0.1, THF):

$$[\alpha]_{20}^{589} = +31.63;$$

$$[\alpha]_{20}^{579} = +35.46;$$

$$[\alpha]_{20}^{546} = +54.63$$

6.3.23 Polymerisation von 4-Isonitrilophenyl-(+)-Camphersulfonamid **178** zu PIN-(+)-Camph-SA poly-**178**

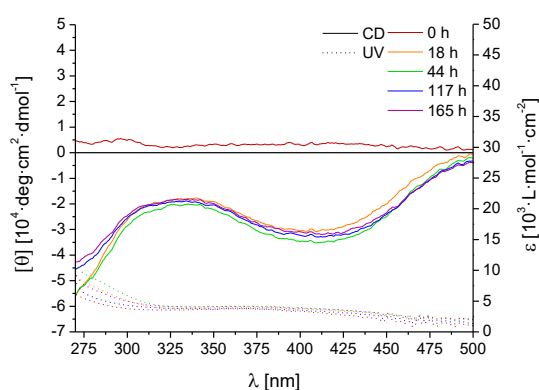


Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 300.0 mg (0.90 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilophenyl-(+)-Camphersulfonamid **178** in 9 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl_2 -Stammlösung (47.84 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 90 μL (9.03 μmol , 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 21 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung in einem MeOH-Wasser-Gemisch (3:1 v/v) getropft. Der dabei ausfallende Feststoff wird durch Zentrifugation isoliert und unter Vakuum getrocknet. Für das Annealing wird das Polymer in 12 mL DMSO gelöst und für 5 Tage bei 130°C gerührt. Die braune Lösung wird in 200 mL dest. Wasser gefällt. Es fällt ein feiner Feststoff aus, welcher abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Das Polymer poly-**178** wird als schwarz-gräulicher Feststoff erhalten. (JH-402)

Ausbeute: 67% (201.0 mg)

CD und UV/Vis ($c = 0.1 \text{ mg/mL}$, DMSO):

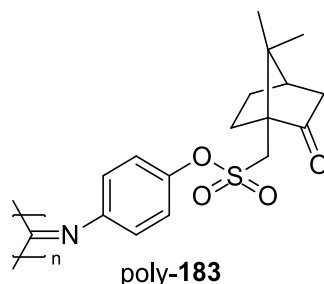
GPC: Probe unlöslich



$[\theta]_{\text{max}} \approx -30.000 \text{ deg}\cdot\text{cm}^2/\text{dmol}$ (nach Annealing)

ORD: Probe unlöslich

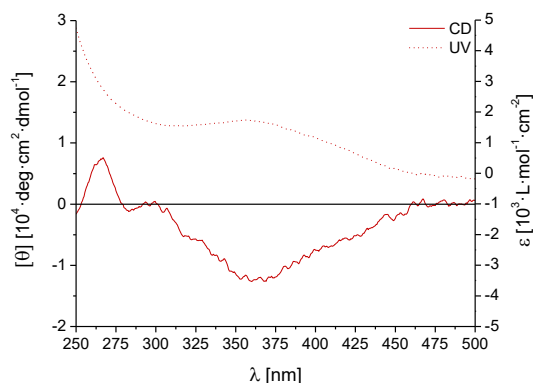
6.3.24 Polymerisation von 4-Isonitrilophenyloxy-(+)-Camphersulfonat **183** zu PIN-(+)-Camph-SE poly-**183**



Nach AAV 1 werden unter Schlenkbedingungen 800.0 mg (2.40 mmol, 1.00 Äq.) 4-Isonitrilophenyloxy-(+)-Camphersulfonat **183** in 24 mL abs. THF gelöst. Aus einer NiCl₂-Stammlösung (47.63 mg in 2.0 mL abs. EtOH) werden 0.24 mL (24.00 µmol, 0.01 Äq.) entnommen und zügig zur Monomerlösung gespritzt. Das Polymerisationsgemisch wird für 46 h bei RT gerührt. Anschließend wird die ockerfarbene Polymerlösung in 250 mL MeOH getropft, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mehrmals mit MeOH gewaschen und getrocknet. Das Polymer poly-**183** wird als brauner Feststoff erhalten. Es wird nicht annealt. (JH-435)

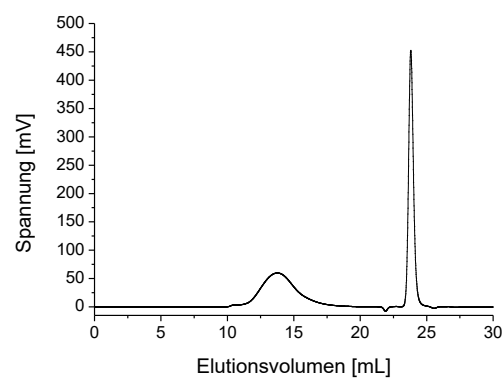
Ausbeute: 99% (788.0 mg)

CD und UV/Vis (c = 0.1 mg/mL, CHCl₃):



$$[\theta]_{\max} \approx -12.000 \text{ deg} \cdot \text{cm}^2 / \text{dmol}$$

GPC (THF + 0.1% w/w TBAB):



$$M_n = 6.1 \cdot 10^4 \text{ g/mol}$$

$$M_w = 2.2 \cdot 10^5 \text{ g/mol}$$

$$\text{PDI} = 3.59$$

ORD (c = 0.1, CHCl₃): $[\alpha]_{20}^{589} = -425.14$; $[\alpha]_{20}^{579} = -457.42$; $[\alpha]_{20}^{546} = -576.13$

6.4 **Aufreinigung der Polymere mittels Dialyse**

Zur Verwendung eines Dialyseschlauchs wird zunächst die entsprechende Länge, bestehend aus der benötigten Länge für das zu dialysierende Volumen (6.74 ml/cm) und einer Überführungslänge von ca. 15-20 cm, abgeschnitten. Nachdem der anfangs trockene Dialyseschlauch für wenige Minuten in dest. Wasser eingeweicht wurde, wird ein Ende des Schlauchs einmal umgeschlagen (ca. 10 cm) und dann mit der dazugehörigen Verschlussklammer verschlossen bzw. abgedichtet. Im nächsten Schritt wird der gesamte Schlauch samt Verschlussklammer in ein geeignetes, mit dest. Wasser befülltes Gefäß, z.B. Becherglas, gegeben. Zur Befüllung des Schlauchs wird das nicht verschlossene Ende vorsichtig geöffnet und die wässrige bzw. DMSO-haltige Polymerlösung mithilfe eines abgerundeten Glastrichters oder alternativ mit einer Plastikpipette überführt, ohne dabei die Membran zu beschädigen. Anschließend wird das offene Ende des Schlauchs, einmal umgeschlagen, mit einer zweiten Klammer verschlossen. Hierbei ist zu beachten, dass die abgedichtete Polymerlösung keine bzw. kaum Luftblasen enthält. Durch Rühren des mit Polymerlösung gefüllten Schlauchs im Wasserbad (RT) wird die Dialyse gestartet. Das Dialysewasser wird in regelmäßigen Zeitabständen, meist zweimal pro Tag, mit dest. Wasser ausgetauscht. Für die Aufreinigung der in dieser Arbeit behandelten Polymere wird die Dialyse in der Regel für 7-10 Tage durchgeführt. Zur Isolierung des Polymers wird der Schlauch über das zuerst verschlossene Ende geöffnet und in einen Kolben zur Lyophilisierung bzw. Destillation überführt.

6.5 **Präparation der LLC-Proben zur NMR-spektroskopischen Untersuchung**

Zur Herstellung der LLC-Phasen werden in der Regel 120-150 mg Polymer in den unteren Teil eines NMR-Röhrchens (508-UP-7, *Norell*®) überführt und wenn nötig, mithilfe eines passgenauen Glasstabs verdichtet. Zum Polymer wird mithilfe einer Spritze die gewünschte Menge an DMSO-d₆ einer frisch angebrochenen Flasche (Packungsgröße: 10 g) hinzugegeben. Im Falle von Analyt-haltigen Proben werden ca. 20-30 mg des entsprechenden Analyten separat abgewogen, in DMSO-d₆ gelöst und dann in das NMR-Röhrchen überführt. Danach wird eine abgeschmolzene, Benzol-d₆ enthaltende Glaskapillare als interner Lock-Standard in das NMR-Röhrchen gegeben. Passt die Kapillare aufgrund des Polymervolumens nicht in das Röhrchen, erfolgt dessen Zugabe erst nach dem vollständigen Lösen des Polymers. Im Anschluss wird das

NMR-Röhrchen mit einem geeigneten Gummistopfen verschlossen. Zur Homogenisierung wird die NMR-Probe solange zentrifugiert, bis die Homogenität der Probe optisch und anhand von ^2H -Image-Messungen festgestellt wird. In der folgenden Tabelle sind die Einwaagen aller Bestandteile der in dieser Arbeit erwähnten NMR-Proben zusammengestellt.

Tabelle 6.1: Zusammensetzung der DMSO-haltigen LLC-Proben.

#	Polymer	C_{Polymer} [w/w %]	m_{Polymer} [mg]	$m_{\text{DMSO-d}_6}$ [mg]	Analyt	m_{Analyt} [mg]	$\Delta\nu_{Q,A}, \Delta\nu_{Q,B}$ [Hz]	ENSO-Nr.	NMR- Exp.- Nr.
1	PIN-L-Ala poly-85	30.2	150.2	322.4	(-)-IPC	24.1	219.8, 52.8	JH-300	13
2	PIN-L-Asp poly-90	20.8	127.4	485.8	-	-	-	JH-132	1
3		24.5	157.9	485.8	-	-	-	JH-132	10
4		35.7	270.2	485.8	-	-	88.4, 56.9	JH-132	16
5	PIN-L-Glu poly-95	22.8	110.3	374.5	-	-	-	JH-216	8
6	PIN-L-Tyr- β -D-Glc poly-141	25.2	149.8	445.8	-	-	-	JH-311	12
7	PIN-L-Val- β -D-Glc poly-143	28.2	146.1	371.8	-	-	65.4	JH-LG-008	1
8	PIN-L-Asp poly-90	24.2	127.8	400.6	-	-	109.1, 71.7	JH-198	52/53
9		31.7	150.3	299.6	(+)-IPC	24.5	171.2, 103.1	JH-198	82
10		30.0	150.3	319.0	(+)-IPC	24.5	157.3, 100.2	JH-198	94
11		27.0	150.3	382.3	(+)-IPC	24.5	131.2, 87.8	JH-198	106
12		23.0	150.3	479.9	(+)-IPC	24.5	106.9, 75.1	JH-198	118
13		20.0	150.3	574.9	(+)-IPC	24.5	84.6, 61.6	JH-198	136
14		31.7	150.6	300.4	(-)-IPC	24.4	168.9, 102.0	JH-198	88
15		30.0	150.6	320.5	(-)-IPC	24.4	155.4, 99.3	JH-198	100
16		27.0	150.6	383.4	(-)-IPC	24.4	129.7, 87.2	JH-198	112
17		23.0	150.6	481.3	(-)-IPC	24.4	104.3, 75.0	JH-198	124
18		20.0	150.6	576.2	(-)-IPC	24.4	83.3, 61.3	JH-198	130
19		31.7	150.5	300.2	(+)-IPC	24.2	133.6, 72.3	JH-253	15
20		23.0	150.5	480.6	(+)-IPC	24.2	92.6, 58.1	JH-253	27
21		31.7	150.5	300.4	(-)-IPC	24.3	132.1, 78.9	JH-253	9
22		23.0	150.5	480.6	(-)-IPC	24.3	94.6, 59.8	JH-253	21
23		30.4	179.9	382.2	(+)- Campher	30.2	175.3, 119.7	JH-198	36
24		30.3	181.5	387.3	(-)- Campher	30.8	178.0, 121.1	JH-198	42
25		26.2	150.2	358.9	Cilengitide +TFA	20.6 +43.7	99.2, 56.1	JH-198	154
26	PIN-L-Ala poly-85	15.1	145.7	820.8	-	-	134.9, 64.0	JH-297	27/28
27	PIN-L-Val- β -D-Glc poly-143	24.9	149.6	432.0	(+)-IPC	20.0	-	JH-329	12
28		24.9	150.5	434.2	(-)-IPC	20.2	-	JH-329	15

7 Literatur

- [1] J. K. Borchardt, *Drug News Perspect.* **1999**, 12, 123-127.
- [2] J. K. Borchardt, *Drug News Perspect.* **2002**, 15, 187-192.
- [3] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, 1830, 3670-3695.
- [4] D. J. Newman, G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, in *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, **2015**, 101-139.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629-661.
- [6] N. E. Thomford, D. A. Senthane, A. Rowe, D. Munro, P. Seele, A. Maroyi, K. Dzobo, *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 1578.
- [7] G. M. Cragg, D. J. Newman, in *Natural Products as Source of Molecules with Therapeutic Potential*, Springer International Publishing, Cham, **2018**, 309-331.
- [8] A. Bhanot, R. Sharma, M. N. Noolvi, *Int. J. Phytomed.* **2011**, 3, 9-26.
- [9] B. David, J. L. Wolfender, D. A. Dias, *Phytochem. Rev.* **2015**, 14, 299-315.
- [10] Q. W. Zhang, L. G. Lin, W. C. Ye, *Chin. Med.* **2018**, 13, 20.
- [11] H.-J. Bart, in *Industrial Scale Natural Products Extraction*, Wiley-VCH Verlag, **2011**, 1-25.
- [12] O. Sticher, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 517-554.
- [13] W. Xiao, F. Lei, Z. Hengqiang, L. Xiaojing, in *Natural Product Extraction*, The Royal Society of Chemistry, **2013**, 314-362.
- [14] A. I. Gray, J. O. Igoli, R. Edrada-Ebel, *Methods Mol. Biol.* **2012**, 864, 515-534.
- [15] C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 419-432.
- [16] J. R. Hanson, *Sci. Prog.* **2017**, 100, 63-79.
- [17] P. Krastel, F. Petersen, S. Roggo, E. Schmitt, A. Schuffenhauer, in *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2006**, 67-94.
- [18] R. R. Gil, C. Griesinger, A. Navarro-Vázquez, H. Sun, in *Structure Elucidation in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, **2014**, 279-324.
- [19] A. Bax, A. Grishaev, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, 15, 563-570.
- [20] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson., Part A* **2007**, 30a, 65-80.
- [21] G. Kummerlöwe, B. Luy, *Trends Anal. Chem.* **2009**, 28, 483-493.
- [22] G. Kummerlöwe, B. Luy, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **2009**, 68, 193-230.
- [23] B. Luy, *J. Indian Inst. Sci.* **2010**, 90, 119-132.
- [24] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. Vanbommel, *Nature* **1951**, 168, 271-272.
- [25] Y. Inokuma, S. Yoshioka, J. Ariyoshi, T. Arai, Y. Hitora, K. Takada, S. Matsunaga, K. Rissanen, M. Fujita, *Nature* **2013**, 495, 461-466.
- [26] V. A. Shubert, D. Schmitz, D. Patterson, J. M. Doyle, M. Schnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1152-1155.
- [27] V. A. Shubert, D. Schmitz, C. Pérez, C. Medcraft, A. Krin, S. R. Domingos, D. Patterson, M. Schnell, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, 7, 341-350.
- [28] T. Taniguchi, K. Nakanishi, in *Circular Dichroism (CD) for Natural Products*, Wiley Encyclopedia of Chemical Biology, **2008**.
- [29] A. Mandi, T. Kurtan, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 889-918.
- [30] T. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, 90, 1005-1016.
- [31] M. Menna, C. Imperatore, A. Mangoni, G. Della Sala, O. Tagliatela-Scafati, *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 476-489.
- [32] A. G. Petrovic, A. Navarro-Vazquez, J. Lorenzo Alonso-Gomez, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1612-1628.
- [33] C. Bertucci, D. Tedesco, *J. Chromatogr. A* **2012**, 1269, 69-81.
- [34] G. Sneath, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 14-25.
- [35] C. Djerassi, in *Pure Appl. Chem., Vol. 2*, **1961**, 475-504.
- [36] J. Häsler, I. Schindelholz, E. Riguet, C. G. Bochet, W. Hug, *Nature* **2007**, 446, 526-529.

- [37] V. Parchaňský, J. Kapitán, P. Bouř, *RSC Adv.* **2014**, 4, 57125-57136.
- [38] T. J. Wenzel, C. D. Chisholm, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2011**, 59, 1-63.
- [39] R. C. Breton, W. F. Reynolds, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 501-524.
- [40] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17-118.
- [41] S. K. Mishra, N. Suryaprakash, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 1220-1232.
- [42] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, **2014**, 241-278.
- [43] Y. Liu, R. D. Cohen, K. R. Gustafson, G. E. Martin, R. T. Williamson, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4254-4257.
- [44] H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Chirality* **2008**, 20, 681-690.
- [45] G. Pescitelli, T. Kurtan, U. Florke, K. Krohn, *Chirality* **2009**, 21, E181-201.
- [46] Z. Vager, R. Naaman, E. P. Kanter, *Science* **1989**, 244, 426-431.
- [47] M. Pitzer, M. Kunitski, A. S. Johnson, T. Jahnke, H. Sann, F. Sturm, L. P. Schmidt, H. Schmidt-Böcking, R. Dörner, J. Stohner, J. Kiedrowski, M. Reggelin, S. Marquardt, A. Schiesser, R. Berger, M. S. Schöffler, *Science* **2013**, 341, 1096-1100.
- [48] M. Pitzer, K. Fehre, M. Kunitski, T. Jahnke, L. Schmidt, H. Schmidt-Böcking, R. Dörner, M. Schöffler, *J. Vis. Exp.* **2017**, 126, e56062.
- [49] P. Herwig, K. Zawatzky, M. Grieser, O. Heber, B. Jordon-Thaden, C. Krantz, O. Novotny, R. Repnow, V. Schurig, D. Schwalm, Z. Vager, A. Wolf, O. Trapp, H. Kreckel, *Science* **2013**, 342, 1084-1086.
- [50] A. W. Overhauser, *Phys. Rev.* **1953**, 92, 411-415.
- [51] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250-5251.
- [52] R. R. Gil, A. Navarro-Vázquez, in *Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products: Volume 2: Data Acquisition and Applications to Compound Classes*, The Royal Society of Chemistry, **2016**, 1-38.
- [53] R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7222-7224.
- [54] G. W. Li, H. Liu, F. Qiu, X. J. Wang, X. X. Lei, *Nat. Prod. Bioprospect.* **2018**, 8, 279-295.
- [55] D. Neuhaus, M. P. Williamson, in *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [56] M. H. Levitt, in *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*, 2nd ed., Wiley-VCH Verlag, **2008**.
- [57] N. Bross-Walch, T. Kuhn, D. Moskau, O. Zerbe, *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 147-177.
- [58] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.
- [59] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. Deleeuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783-2792.
- [60] C. R. Hoeck, in *Solving a 3D Structural Puzzle*, Springer International Publishing, Cham, **2018**, 3-25.
- [61] P. Zeeman, *Philos. Mag. (1798-1977)* **1897**, 43, 226-239.
- [62] P. Lesot, J. Courtieu, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2009**, 55, 128-159.
- [63] T. D. W. Claridge, in *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Vol. 27, Elsevier, **2009**, 335-373.
- [64] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 192, 314-322.
- [65] P. Lesot, C. Aroulanda, P. Berdague, A. Meddour, D. Merlet, J. Farjon, N. Giraud, O. Lafon, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, 116, 85-154.
- [66] N. Nath, M. Schmidt, R. R. Gil, R. T. Williamson, G. E. Martin, A. Navarro-Vazquez, C. Griesinger, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9548-9556.
- [67] F. Hallwass, M. Schmidt, H. Sun, A. Mazur, G. Kummerlöwe, B. Luy, A. Navarro-Vazquez, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9487-9490.
- [68] F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson., Part A* **2004**, 21a, 10-21.
- [69] A. Saupe, G. Englert, *Phys. Rev. Lett.* **1963**, 11, 462-464.
- [70] M. Zweckstetter, *Nat. Protoc.* **2008**, 3, 679-690.
- [71] A. Navarro-Vazquez, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, 50, 73-79.

-
- [72] V. Schmidts, *Diplomarbeit*, Technische Universität Darmstadt, **2008**.
- [73] S. Immel, M. Köck, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13918-13930.
- [74] S. Immel, M. Köck, M. Reggelin, *Chirality* **2019**, *31*, 384-400.
- [75] J.M. Blaney, J.S. Dixon, in *Reviews in Computational Chemistry*, **1994**, VCH Publishers, 299-335.
- [76] D. F. Mierke, M. Reggelin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6365-6367.
- [77] A. D. Kline, W. Braun, K. Wuthrich, *J. Mol. Biol.* **1986**, *189*, 377-382.
- [78] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836-6837.
- [79] J. Sass, F. Cordier, A. Hoffmann, A. Cousin, J. G. Omichinski, H. Löwen, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2047-2055.
- [80] Y. Liu, A. Navarro-Vazquez, R. R. Gil, C. Griesinger, G. E. Martin, R. T. Williamson, *Nat. Protoc.* **2019**, *14*, 217-247.
- [81] C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3622-3626.
- [82] B. Luy, K. Kobzar, H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1092-1094.
- [83] P. W. Kuchel, B. E. Chapman, N. Müller, W. A. Bubb, D. J. Philp, A. M. Torres, *J. Magn. Reson.* **2006**, *180*, 256-265.
- [84] G. Kummerlöwe, E. F. McCord, S. F. Cheatham, S. Niss, R. W. Schnell, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7087-7089.
- [85] Y. Liu, J. H. Prestegard, *J. Biomol. NMR* **2010**, *47*, 249-258.
- [86] R. R. Gil, in *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 3rd ed., Academic Press, Oxford, **2017**, 946-955.
- [87] R. R. Gil, A. Navarro-Vázquez, in *Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products: Volume 2: Data Acquisition and Applications to Compound Classes*, The Royal Society of Chemistry, **2017**, 117-176.
- [88] B. Deloche, E. T. Samulski, *Macromolecules* **1981**, *14*, 575-581.
- [89] R. Tycko, F. J. Blanco, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9340-9341.
- [90] R. R. Gil, C. Gayathri, N. V. Tsarevsky, K. Matyjaszewski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 840-848.
- [91] L. F. Gil-Silva, R. Santamaria-Fernandez, A. Navarro-Vazquez, R. R. Gil, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 472-476.
- [92] P. Haberk, J. Farjon, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 427-429.
- [93] G. Kummerlöwe, J. Auernheimer, A. Lendlein, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6080-6081.
- [94] C. Merle, G. Kummerlöwe, J. C. Freudenberger, F. Halbach, W. Stöwer, C. L. Gostomski, J. Höpfner, T. Beskers, M. Wilhelm, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10309-10312.
- [95] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690-14691.
- [96] G. H. Brown, *Chem. Unserer Zeit* **1968**, *2*, 42-51.
- [97] R. Eidenschink, *Chem. Unserer Zeit* **1984**, *18*, 168-176.
- [98] M. R. Hansen, L. Müller, A. Pardi, *Nat. Struct. Biol.* **1998**, *5*, 1065-1074.
- [99] J. F. Trempe, F. G. Morin, Z. Xia, R. H. Marchessault, K. Gehring, *J. Biomol. NMR* **2002**, *22*, 83-87.
- [100] J. A. Losonczy, J. H. Prestegard, *J. Biomol. NMR* **1998**, *12*, 447-451.
- [101] M. Rückert, G. Otting, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7793-7797.
- [102] M. Leyendecker, N. C. Meyer, C. M. Thiele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11471-11474.
- [103] K. Knoll, M. Leyendecker, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 720-727.
- [104] R. W. Duke, D. B. Dupre, E. T. Samulski, *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2748-2749.
- [105] A. Meddour, I. Canet, A. Löwenstein, J. M. Pechine, J. Courtieu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9652-9656.

- [106] A. Marx, C. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254-260.
- [107] C. Aroulanda, M. Sarfati, J. Courtieu, P. Lesot, *Enantiomer* **2001**, *6*, 281-287.
- [108] M. Schwab, D. Herold, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14576-14584.
- [109] S. Jeziorowski, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15631-15637.
- [110] L. Arnold, A. Marx, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10342-10346.
- [111] M. Dama, S. Berger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 241-243.
- [112] M. Reller, S. Wesp, M. R. M. Koos, M. Reggelin, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13351-13359.
- [113] G. W. Li, J. M. Cao, W. Zong, L. Hu, M. L. Hu, X. Lei, H. Sun, R. X. Tan, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7653-7656.
- [114] M. Dama, S. Berger, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6439-6442.
- [115] N. C. Meyer, A. Krupp, V. Schmidts, C. M. Thiele, M. Reggelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8334-8338.
- [116] A. Krupp, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 45-52.
- [117] P. Lesot, P. Berdague, A. Meddour, A. Kreiter, M. Noll, M. Reggelin, *ChemPlusChem* **2019**, *84*, 144-153.
- [118] A. Krupp, M. Noll, M. Reggelin, *Magn. Reson. Chem.* **2020**, 1-10.
- [119] X. Lei, Z. Xu, H. Sun, S. Wang, C. Griesinger, L. Peng, C. Gao, R. X. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11280-11283.
- [120] W. Zong, G. W. Li, J. M. Cao, X. Lei, M. L. Hu, H. Sun, C. Griesinger, R. X. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3690-3693.
- [121] J. A. Franca, A. Navarro-Vazquez, X. Lei, H. Sun, C. Griesinger, F. Hallwass, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 297-303.
- [122] J. C. Freudenberger, S. Knör, K. Kobzar, D. Heckmann, T. Paululat, H. Kessler, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 423-426.
- [123] U. M. Reinscheid, J. Farjon, M. Radzom, P. Haberz, A. Zeeck, M. Blackledge, C. Griesinger, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 287-296.
- [124] M. Schmidt, H. Sun, A. Leonov, C. Griesinger, U. M. Reinscheid, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 38-44.
- [125] C. Hoeck, *Dissertation*, Technische Universität Dänemark (DTU Chemistry), **2016**.
- [126] N. Cramer, S. Helbig, A. Baro, S. Laschat, R. Diestel, F. Sasse, D. Mathieu, C. Richter, G. Kummerlöwe, B. Luy, H. Schwalbe, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2474-2486.
- [127] A. Schütz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114-15115.
- [128] A. Schütz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032-2034.
- [129] H. Sun, U. M. Reinscheid, E. L. Whitson, E. J. d'Auvergne, C. M. Ireland, A. Navarro-Vazquez, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14629-14636.
- [130] G. Kummerlöwe, M. Behl, A. Lendlein, B. Luy, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8273-8275.
- [131] D. S. Carvalho, D. G. B. da Silva, F. Hallwass, A. Navarro-Vazquez, *J. Magn. Reson.* **2019**, *302*, 21-27.
- [132] G. Kummerlöwe, M. U. Kiran, B. Luy, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12192-12195.
- [133] Z. K. Ma, X. Y. Han, H. Liu, J. C. Ji, S. Y. Qin, X. D. Li, X. X. Lei, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 4262-4265.
- [134] X. Lei, S. Y. Qin, Y. Jiang, H. Sun, H. Liu, A. Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 10.1002/anie.202007243.
- [135] V. V. Klochkov, A. V. Klochkov, C. M. Thiele, S. Berger, *J. Magn. Reson.* **2006**, *179*, 58-63.
- [136] M. Dama, S. Berger, *Carbohydr. Res.* **2013**, *377*, 44-47.
- [137] A. Marx, B. Böttcher, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1656-1663.
- [138] X. X. Lei, F. Qiu, H. Sun, L. W. Bai, W. X. Wang, W. S. Xiang, H. P. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12857-12861.

-
- [139] E. Yashima, H. Iida, Y. Okamoto, in *Differentiation of Enantiomers I*, Springer International Publishing, Cham, **2013**, 41-72.
- [140] Y. Okamoto, in *Hierarchical Macromolecular Structures: 60 Years after the Staudinger Nobel Prize I*, Springer International Publishing, Cham, **2013**, 391-414.
- [141] T. Nakano, *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 205-225.
- [142] M. Reggelin, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 1196-1201.
- [143] M. Reggelin, M. Schultz, M. Holbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1614-1617.
- [144] R. P. Megens, G. Roelfes, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8514-8523.
- [145] S. Itsuno, in *Polymeric chiral catalyst design and chiral polymer synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2011**.
- [146] P. L. Zhang, T. Yamamoto, M. Sugimoto, *ChemCatChem* **2019**, 11, 424-429.
- [147] T. Yamamoto, R. Murakami, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2557-2560.
- [148] Y. Yoshinaga, T. Yamamoto, M. Sugimoto, *ACS Macro Lett.* **2017**, 6, 705-710.
- [149] Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4763-4765.
- [150] Y. Kawakami, Y. Sakai, A. Okada, *Polym. J.* **1990**, 22, 705-718.
- [151] N. Hoshikawa, C. Yamamoto, Y. Hotta, Y. Okamoto, *Polym. J.* **2006**, 38, 1258-1266.
- [152] K. Ute, K. Hirose, H. Kashimoto, K. Hatada, O. Vogl, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6305-6306.
- [153] P. Sikorski, S. J. Cooper, E. D. T. Atkins, G. D. Jaycox, O. Vogl, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **1998**, 36, 1855-1860.
- [154] M. M. Green, M. P. Reidy, R. D. Johnson, G. Darling, D. J. O'Leary, G. Willson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6452-6454.
- [155] M. Goodman, S. C. Chen, *Macromolecules* **1970**, 3, 398-402.
- [156] S. Mayer, R. Zentel, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, 21, 927-930.
- [157] M. Fujiki, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, 22, 539-563.
- [158] J. C. Worch, H. Prydderch, S. Jimaja, P. Bexis, M. L. Becker, A. P. Dove, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, 3, 514-535.
- [159] E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, K. Nagai, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6102-6211.
- [160] J. J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. Nolte, N. A. Sommerdijk, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4039-4070.
- [161] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4013-4038.
- [162] E. Schwartz, M. Koepf, H. J. Kitto, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 33-47.
- [163] M. Sugimoto, T. Yamamoto, Y. Nagata, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, 73, 87-101.
- [164] A. Goodwin, B. M. Novak, *Macromolecules* **1994**, 27, 5520-5522.
- [165] H. Z. Tang, Y. Lu, G. Tian, M. D. Capracotta, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3722-3723.
- [166] E. Yashima, S. L. Huang, T. Matsushima, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1995**, 28, 4184-4193.
- [167] K. Maeda, E. Yashima, in *Polymer Synthesis Based on Triple-bond Building Blocks*, Springer International Publishing, Cham, **2018**, 1-31.
- [168] E. Yashima, *Polym. J.* **2010**, 42, 3-16.
- [169] F. Millich, G. K. Baker, *Macromolecules* **1969**, 2, 122-128.
- [170] F. Millich, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 101-113.
- [171] R. J. M. Nolte, A. J. M. Van Beijnen, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5932-5933.
- [172] C. Kollmar, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8230-8238.
- [173] M. Clericuzio, G. Alagona, C. Ghio, P. Salvadori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1059-1071.
- [174] A. J. M. Van Beijnen, R. J. M. Nolte, W. Drenth, A. M. F. Hezemans, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2017-2019.
- [175] W. Drenth, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 30-35.

- [176] R. J. M. Nolte, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 11-19.
- [177] J. J. L. M. Cornelissen, W. S. Graswinckel, P. J. H. M. Adams, G. H. Nachtgeaal, A. P. M. Kentgens, N. A. J. M. Sommerdijk, R. J. M. Nolte, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2001**, 39, 4255-4264.
- [178] T. Kajitani, K. Okoshi, S. Sakurai, J. Kumaki, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 708-709.
- [179] T. Kajitani, K. Okoshi, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, 41, 1601-1611.
- [180] K. Okoshi, K. Nagai, T. Kajitani, S. I. Sakurai, E. Yashima, *Macromolecules* **2008**, 41, 7752-7754.
- [181] S. Wesp, *geplante Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2020**.
- [182] S. Leiras, F. Freire, J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2735-2743.
- [183] F. Freire, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 1242-1271.
- [184] R. Rodriguez, E. Quinoa, R. Riguera, F. Freire, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9620-9628.
- [185] B. Fernandez, R. Rodriguez, E. Quinoa, R. Riguera, F. Freire, *ACS Omega* **2019**, 4, 5233-5240.
- [186] N. Akeroyd, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, in *Isocyanide Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, **2012**, 551-585.
- [187] P. Samorí, C. Ecker, I. Gössl, P. A. J. de Witte, J. J. L. M. Cornelissen, G. A. Metselaar, M. B. J. Otten, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, J. P. Rabe, *Macromolecules* **2002**, 35, 5290-5294.
- [188] S. J. Wezenberg, G. A. Metselaar, A. E. Rowan, J. J. Cornelissen, D. Seebach, R. J. Nolte, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2778-2786.
- [189] G. A. Metselaar, P. J. Adams, R. J. Nolte, J. J. Cornelissen, A. E. Rowan, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 950-960.
- [190] E. Schwartz, V. Palermo, C. E. Finlayson, Y. S. Huang, M. B. Otten, A. Liscio, S. Trapani, I. Gonzalez-Valls, P. Brocorens, J. J. Cornelissen, K. Peneva, K. Müllen, F. C. Spano, A. Yartsev, S. Westenhoff, R. H. Friend, D. Beljonne, R. J. Nolte, P. Samorí, A. E. Rowan, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2536-2547.
- [191] P. C. J. Kamer, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6818-6825.
- [192] R. J. M. Nolte, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **2010**, 92, 788-800.
- [193] K. Onitsuka, K. Yanai, F. Takei, T. Joh, S. Takahashi, *Organometallics* **1994**, 13, 3862-3867.
- [194] Y. X. Xue, Y. Y. Zhu, L. M. Gao, X. Y. He, N. Liu, W. Y. Zhang, J. Yin, Y. Ding, H. Zhou, Z. Q. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4706-4713.
- [195] Y. X. Xue, J. L. Chen, Z. Q. Jiang, Z. P. Yu, N. Liu, J. Yin, Y. Y. Zhu, Z. Q. Wu, *Polym. Chem.* **2014**, 5, 6435-6438.
- [196] K. Onitsuka, T. Mori, M. Yamamoto, F. Takei, S. Takahashi, *Macromolecules* **2006**, 39, 7224-7231.
- [197] K. Onitsuka, M. Yamamoto, T. Mori, F. Takei, S. Takahashi, *Organometallics* **2006**, 25, 1270-1278.
- [198] G. A. Metselaar, J. J. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. Nolte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1990-1993.
- [199] J. J. L. M. Cornelissen, W. S. Graswinckel, A. E. Rowan, N. A. J. M. Sommerdijk, R. J. M. Nolte, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2003**, 41, 1725-1736.
- [200] R. W. Stackman, *J. Macrom. Sci. A* **1968**, 2, 225-236.
- [201] X X. Yan, S. Zhang, P. Zhang, X. Wu, A. Liu, G. Guo, Y. Dong, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8947-8952.
- [202] X. Wu, X. Yan, Z. Yang, S. Zhang, X. Li, Y. Dong, J. Zhi, *Mater. Chem. Front.* **2019**, 3, 1192-1198.
- [203] D. S. Schlitzer, B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2196-2197.
- [204] J. G. Kennemur, B. M. Novak, *Polymer* **2011**, 52, 1693-1710.
- [205] F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 983-993.

- [206] Z. Q. Wu, K. Nagai, M. Banno, K. Okoshi, K. Onitsuka, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6708-6718.
- [207] M. Ishikawa, K. Maeda, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7448-7458.
- [208] M. Ishikawa, K. Maeda, Y. Mitsutsuji, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 732-733.
- [209] S. Otto, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2018**.
- [210] J. M. Schilling, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2016**.
- [211] S. Wesp, *Master-Thesis*, Technische Universität Darmstadt, **2015**.
- [212] S. Wesp, K. Wolf, M. Reggelin, *unpublished results*.
- [213] G. A. Metselaar, S. J. Wezenberg, J. J. L. M. Cornelissen, R. M. Nolte, A. E. Rowan, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2007**, *45*, 981-988.
- [214] R. J. M. Nolte, R. W. Stephany, W. Drenth, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 83-91.
- [215] S. Ackermann, H. G. Lerchen, D. Habich, A. Ullrich, U. Kzmaier, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1652-1656.
- [216] T. J. Deming, B. M. Novak, *Macromolecules* **1991**, *24*, 326-328.
- [217] A. S. Ding, G. L. Lu, H. Guo, X. L. Zheng, X. Y. Huang, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2013**, *51*, 1091-1098.
- [218] T. Chancellor, C. Morton, *Synthesis* **1994**, 1023-1025.
- [219] A. Porcheddu, G. Giacomelli, M. Salaris, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2361-2363.
- [220] P. C. J. Kamer, M. C. Cleij, R. J. M. Nolte, T. Harada, A. M. F. Hezemans, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1581-1587.
- [221] A. Kumar, B. Hertel, K. Müllen, *Macromol. Chem. Phys.* **2018**, *219*, 1800101.
- [222] Y. Hase, K. Nagai, H. Iida, K. Maeda, N. Ochi, K. Sawabe, K. Sakajiri, K. Okoshi, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10719-10732.
- [223] Z. K. Chen, R. Z. Fu, W. Chai, H. Zheng, L. Sun, Q. Lu, R. X. Yuan, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2237-2245.
- [224] T. Rehm, V. Stepanenko, X. Zhang, F. Würthner, F. Gröhn, K. Klein, C. Schmuck, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1469-1472.
- [225] D. S. Karanewsky, V. J. Kalish, E. D. Robinson, B. R. Ullman, WO 00/23421, USA, **2000**.
- [226] M. Sarfati, P. Lesot, D. Merlet, J. Courtieu, *Chem. Commun.* **2000**, 2069-2081.
- [227] P. Lesot, C. Aroulanda, H. Zimmermann, Z. Luz, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2330-2375.
- [228] T. G. Barclay, K. Constantopoulos, W. Zhang, M. Fujiki, J. G. Matison, *Langmuir* **2012**, *28*, 14172-14179.
- [229] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, in *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**, 159-246.
- [230] T. I. Al-Warhi, H. M. A. Al-Hazimi, A. El-Faham, *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 97-116.
- [231] S. Y. Han, Y. A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- [232] P. P. de Castro, G. M. F. Batista, H. F. Dos Santos, G. W. Amarante, *ACS Omega* **2018**, *3*, 3507-3512.
- [233] I. F. S. Marra, P. P. de Castro, G. W. Amarante, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5830-5855.
- [234] E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
- [235] C. Zhang, S. S. Liu, B. Sun, J. Tian, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4106-4109.
- [236] T. Hasegawa, S. Kondoh, K. Matsuura, K. Kobayashi, *Macromolecules* **1999**, *32*, 6595-6603.
- [237] E. A. Kuznetsova, N. M. Sazonova, S. V. Nikitin, L. A. Zhmurenko, T. A. Gudasheva, *Pharm. Chem. J.* **2013**, *47*, 243-246.
- [238] R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661-1681.
- [239] R. Das, B. Mukhopadhyay, *Chemistryopen* **2016**, *5*, 401-433.
- [240] D. Benito-Alifonso, M. C. Galan, in *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag, **2017**, 155-172.

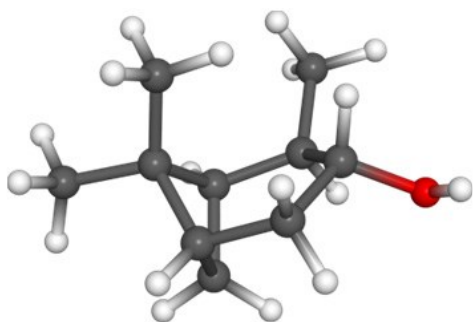
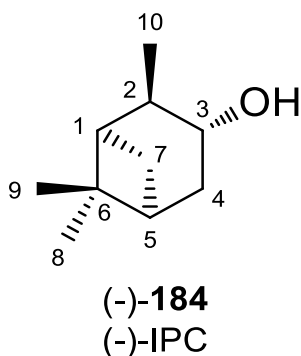
- [241] M. Jacobsson, J. Malmberg, U. Ellervik, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266-1281.
- [242] S. Wang, L. Dupin, M. Noël, C. J. Carroux, L. Renaud, T. Géhin, A. Meyer, E. Souteyrand, J. J. Vasseur, G. Vergoten, Y. Chevolot, F. Morvan, S. Vidal, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11785-11794.
- [243] J. Rush, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 131-134.
- [244] A. Demchenko, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 35-79.
- [245] S. C. Ranade, A. V. Demchenko, *J. Carbohydr. Chem.* **2013**, *32*, 1-43.
- [246] G. J. Boons, *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 173-200.
- [247] J. H. Kim, H. Yang, J. Park, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12090-12097.
- [248] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2010**, 3123-3128.
- [249] S. H. Yalkowsky, Y. He, P. Jain, in *Handbook of aqueous solubility data*, CRC Press, Boca Raton, **2010**.
- [250] <http://www.vcclab.org>, **2005**.
- [251] I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl, V. A. Palyulin, E. V. Radchenko, N. S. Zefirov, A. S. Makarenko, V. Y. Tanchuk, V. V. Prokopenko, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2005**, *19*, 453-463.
- [252] P. Lesot, O. Lafon, C. Aroulanda, R. Y. Dong, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4082-4092.
- [253] K. C. Wolf, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2018**.
- [254] A. Kreiter, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2017**.
- [255] S. Otto, *Master-Thesis*, Technische Universität Darmstadt, **2013**.
- [256] M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 531-533.
- [257] S. Slavik, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2005**.
- [258] J. Yin, L. Xu, X. Han, L. Zhou, C. L. Li, Z. Q. Wu, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 545-556.
- [259] A. C. Pauly, P. Theato, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 211-224.
- [260] X. A. Zhang, M. R. Chen, H. Zhao, Y. Gao, Q. Wei, S. Zhang, A. Qin, J. Z. Sun, B. Z. Tang, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6724-6737.
- [261] Z. G. Zhang, J. P. Deng, W. G. Zhao, J. M. Wang, W. T. Yang, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2007**, *45*, 500-508.
- [262] K. Heinze, V. Jacob, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3918-3923.
- [263] S. Hansmann, T. Larem, C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1324-1329.
- [264] M. Noll, *geplante Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2021**.
- [265] P. Lesot, M. Sarfati, J. Courtieu, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1724-1745.
- [266] C. Mas-Moruno, F. Rechenmacher, H. Kessler, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2010**, *10*, 753-768.
- [267] U. K. Marelli, A. O. Frank, B. Wahl, V. La Pietra, E. Novellino, L. Marinelli, E. Herdtweck, M. Groll, H. Kessler, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14201-14206.
- [268] T. Mittag, K. L. Christensen, K. B. Lindsay, N. C. Nielsen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1088-1092.
- [269] F. Fischer, S. Bauer, *Chem. Unserer Zeit* **2009**, *43*, 376-383.
- [270] M. A. Tyo, WO 2008/066729 A2, USA, **2008**.
- [271] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- [272] K.-Y. Jung, S. Fletcher, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1160-1163.
- [273] B. Buckman, V. Serebryany, J. B. Nicholas, S. Seiwert, WO 2012/047764 A1, USA, **2012**.
- [274] L. Wang, D. Li, L. Cheng, L. Zhang, H. Chen, *Sep. Sci. Technol.* **2013**, *48*, 466-472.
- [275] A. Krupp, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt, **2015**.
- [276] E. Massolo, M. Benaglia, M. Orlandi, S. Rossi, G. Celentano, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3589-3595.
- [277] M. Bastos, J. Lata, J. D. Edelson, WO 2011/133735 A2, USA, **2011**.
- [278] G. N. Roviello, D. Musumeci, E. M. Bucci, C. Pedone, *Mol. Biosyst.* **2011**, *7*, 1073-1080.

-
- [279] E. Surmiak, C. G. Neochoritis, B. Musielak, A. Twarda-Clapa, K. Kurpiewska, G. Dubin, C. Camacho, T. A. Holak, A. Dömling, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 384-407.
- [280] A. A. El-Shehawy, A. M. E. Attia, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 1129-1142.
- [281] P. E. Edem, S. Czorny, J. F. Valliant, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9564-9577.
- [282] A. Xu, G. Hu, Y. Hu, X. Zhang, K. Liu, G. Kuang, A. Zhang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2003-2014.
- [283] V. Akella, U. Saxena, A. Reddy Kallam, WO 2011/089576 A2, USA, **2011**.
- [284] I. Otsuka, T. Hongo, H. Nakade, A. Narumi, R. Sakai, T. Satoh, H. Kaga, T. Kakuchi, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8930-8937.
- [285] L. Verdier, P. Sakhaii, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353-359.

8 Anhang

8.1 Strukturkoordinaten von (-)-IPC (-)-184

Tabelle 8.1: Strukturkoordinaten von (-)-IPC (-)-184.



C10	0.122000	-0.178000	0.118000
Hza	0.413000	-0.194000	-0.937000
Hzb	1.040000	-0.194000	0.712000
Hzc	-0.427000	-1.102000	0.322000
C2	-0.750000	1.046000	0.423000
C3	-1.326000	1.008000	1.865000
H2	-1.624000	0.986000	-0.236000
C4	-1.384000	2.392000	2.584000
H3	-0.701000	0.336000	2.464000
O	-2.628000	0.404000	1.761000
C5	-0.628000	3.500000	1.839000
H4s	-1.004000	2.290000	3.607000
H4a	-2.436000	2.687000	2.669000
C7	-1.123000	3.513000	0.369000
H5	-0.642000	4.439000	2.403000
C1	-0.073000	2.395000	0.114000
H7s	-0.913000	4.444000	-0.156000
H7a	-2.170000	3.246000	0.200000
H1	0.421000	2.366000	-0.864000
H	-2.955000	0.204000	2.647000
C6	0.761000	3.004000	1.306000
C9	1.631000	2.121000	2.205000
C8	1.638000	4.171000	0.825000
H8a	2.501000	3.797000	0.265000
H8b	2.024000	4.739000	1.678000
H8c	1.110000	4.874000	0.178000
H9a	2.017000	2.709000	3.046000
H9b	2.499000	1.741000	1.656000
H9c	1.112000	1.262000	2.627000

8.2 NMR-Daten von IPC 184 unter isotropen und anisotropen Bedingungen

Tabelle 8.2: Zuordnung der chemischen Verschiebung δ und der C-H-Kopplungen $^1J_{CH}$ von (-)-IPC (-)-184 in DMSO- d_6 unter isotropen Bedingungen.

		$\delta(^{13}C)$ [ppm]	$\delta(^1H)$ [ppm]	$^1J_{CH}$ [Hz]
C1	H1	47.13	1.71	138.7
C2	H2	46.77	1.82	126.7
C3	H3	69.11	3.81	139.9
C4	H4s	38.47	2.33	125.6
	H4a		1.61	127.3
C5	H5	41.06	1.85	140.7
C7	H7s	33.35	2.27	134.5
	H7a		1.00	137.1
C8	H8	27.33	1.17	124.3
C9	H9	23.26	0.88	123.5
C10	H10	20.37	1.03	124.4

s bzw. a steht für *syn* bzw. *anti* zur Dimethylenbrücke.

Tabelle 8.3: Gegenüberstellung aller Kopplungen von IPC **184** in einer LLC-Phase aus PIN-L-Asp poly-**90** und DMSO-d₆ (300K) sowie aller Gütekriterien.

Polymer Charge	PIN-L-Asp poly-90										JH-253	
	JH-198					JH-198					JH-253	
Analyt	(+)-IPC					(+)-IPC					(+)-IPC	
Konzentration [w/w%]	31.7	30.4	27.0	23.0	20.0	31.7	30.4	27.0	23.0	20.0	31.7	23.0
NMR-Exp.-Nr.	82	94	106	118	136	82	94	106	118	136	15	27
Kopplungen	C1	H1	144.2	2.7	144.7	3.0	143.1	2.2	141.1	1.2	140.1	0.7
	C2	H2	110.3	-8.2	112.9	-6.9	114.8	-6.0	117.4	-4.7	119.7	-3.5
	C3	H3	137.1	-1.4	134.8	-2.5	132.0	-4.0	131.0	-4.4	132.0	-4.0
	C4	H4s	99.5	-13.0	99.2	-13.2	95.2	-15.2	100.3	-12.6	105.7	-9.9
	C5	H4a	163.6	18.2	161.2	16.9	152.2	12.5	146.4	9.6	141.3	7.0
	C7	H7s	137.8	1.6	139.1	2.3	137.1	1.3	136.7	1.1	136.3	0.9
	C7	H7a	149.5	6.2	149.0	6.0	150.5	6.7	149.9	6.4	148.2	5.5
	C8	H8	121.5	-1.4 (0.39 ^[a])	121.8	-1.3 (0.35 ^[a])	121.8	-1.3 (0.35 ^[a])	120.1	-2.1 (0.57 ^[a])	120.3	-2.0 (0.56 ^[a])
	C9	H9	124.7	0.6 (-0.16 ^[a])	124.6	0.5 (-0.15 ^[a])	125.6	1.0 (-0.28 ^[a])	126.0	1.2 (-0.34 ^[a])	125.6	1.0 (-0.28 ^[a])
	C10	H10	119.3	-2.5 (0.69 ^[a])	121.3	-1.5 (0.42 ^[a])	122.1	-1.2 (0.32 ^[a])	122.7	-0.9 (0.24 ^[a])	123.2	-0.6 (0.16 ^[a])
R ²	0.987	0.984	0.997	0.999	0.999	0.987	0.984	0.997	0.999	0.999	0.993	0.996
Q-Faktor ^[78]	0.133	0.139	0.053	0.040	0.036	0.133	0.139	0.053	0.040	0.036	0.104	0.062
Analyt	(-)-IPC					(-)-IPC					(-)-IPC	
Konzentration [w/w %]	31.7	30.4	27.0	23.0	20.0	31.7	30.4	27.0	23.0	20.0	31.7	23.0
NMR-Exp.-Nr.	88	100	112	124	130	88	100	112	124	130	9	21
Kopplungen	C1	H1	175.5	18.5	170.1	15.7	160.8	11.0	152.2	6.7	148.0	4.7
	C2	H2	105.6	-10.6	109.4	-8.7	113.3	-6.7	116.4	-5.2	119.2	-3.8
	C3	H3	108.0	-15.9	109.8	-15.0	114.7	-12.6	119.6	-10.2	123.8	-8.1
	C4	H4s	120.4	-2.7	117.7	-3.9	114.7	-5.4	113.4	-6.1	114.8	-5.4
	C5	H5	116.9	-5.2	119.7	-3.8	124.2	-1.5	127.2	0.0	128.2	0.5
	C7	H7s	131.2	-4.9	131.6	-4.5	133.0	-3.8	134.7	-3.0	136.4	-2.1
	C7	H7a	144.6	5.0	143.2	4.3	144.1	4.8	142.1	3.8	138.8	2.1
	C7	H7a	132.9	-2.1	134.5	-1.3	144.2	3.5	147.2	5.0	143.5	3.2
	C8	H8	116.8	-3.8 (1.03 ^[a])	115.9	-4.2 (1.15 ^[a])	116.2	-4.1 (1.11 ^[a])	117.6	-3.4 (0.92 ^[a])	118.9	-2.7 (0.74 ^[a])
	C9	H9	133.2	4.8 (-1.33 ^[a])	132.2	4.3 (-1.19 ^[a])	131.3	3.9 (-1.07 ^[a])	129.6	3.0 (-0.83 ^[a])	128.3	2.4 (-0.66 ^[a])
R ²	0.998	0.994	0.998	0.999	0.998	0.998	0.994	0.998	0.999	0.998	0.990	0.998
	0.038	0.079	0.061	0.053	0.046	0.038	0.079	0.061	0.053	0.046	0.100	0.047
Q-Faktor ^[78]	0.193	0.282	0.463	0.622	0.709	0.193	0.282	0.463	0.622	0.709	0.068	0.492
GCB ^[b]												

[a] Die in Klammern gesetzten Werte stellen C-C-Kopplungen (¹J_{CC}) dar, welche aus den entsprechenden C-H-Kopplungen (¹J_{CH}) gemäß GRIESINGER et al.^[285] berechnet wurden.
[b] Der GCB-Wert gilt für den heterochiralen Vergleich der in der Tabelle übereinstimmenden Messungen von (+)-IPC und (-)-IPC.

8.3 Übersicht: Polymere

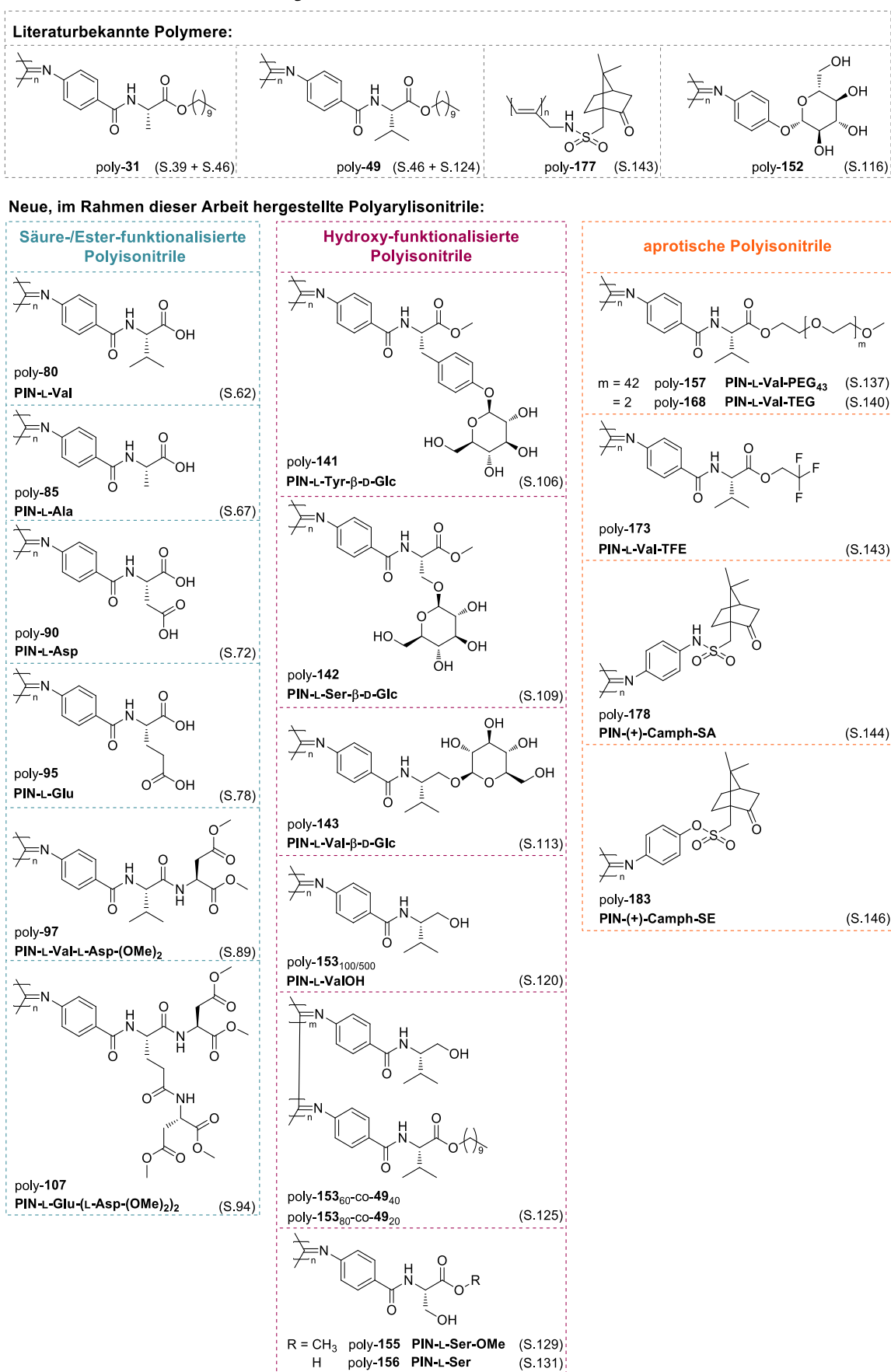


Abbildung 8.1: Übersicht der neuen, hergestellten Polyisocyanide sowie weiterer für diese Arbeit relevanten Polymere.

Darmstadt, 14.09.2020

Erklärung gemäß §8(1) Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig und nur mit den mir zulässigen Hilfsmitteln angefertigt habe und noch keinen Promotionsversuch unternommen habe. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung zu keinem früheren Zeitpunkt an einer in- oder ausländischen Hochschule eingereicht. Die schriftliche Version stimmt zudem mit der elektronischen Version überein. Die identische elektronische Version für die Durchführung des Promotionsverfahrens liegt vor.

(Jhilmil Hossain)

Darmstadt, 14.09.2020

Erklärung gemäß §9 Promotionsordnung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle wörtlichen und paraphrasierten Zitate wurden angemessen kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder einer ähnlichen Fassung zu keinem früheren Zeitpunkt an einer in- oder ausländischen Hochschule eingereicht.

(Jhilmil Hossain)